

# QUIMIOTERAPIA COMO COADJUVANTE DA CIRURGIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER INICIAL

Dr. ANTONIO CARLOS C. JUNQUEIRA

A Quimioterapia desempenha papel de grande importância como auxiliar da Cirurgia, no tratamento do câncer. A finalidade de seu emprêgo é dupla: a) agir sobre células soltas que permanecem no campo operatorio; b) agir sobre células ou embolos tumorais que se libertam e circulam pelo sangue. Desta forma sua colaboração se faz no sentido de reduzir a porcentagem de recidivas e de metástases. É conhecida a capacidade do organismo de destruir uma porcentagem elevada, mas variável, das células tumorais que circulam no sangue. Entretanto, permanecem algumas que serão responsáveis pelo aparecimento das metástases distantes. O mesmo sucede na ferida operatória dando lugar às recidivas. Si, a esta capacidade do organismo de destruir células tumorais, for associada uma ação antineoplásica, que determinadas drogas possuem, é lógico que o número de células tumorais e, conseqüentemente, de recidivas e metástases, será reduzido. Entretanto, como todos os agentes antineoplásicos de que dispomos atualmente, se caracterizam por uma ação inespecífica, isto é, indiscriminada, tanto sobre células tumorais como sobre as normais, sendo portanto tóxicos para o organismo, é importante que esta associação Cirurgia-Quimioterapia seja feita levando em conta uma série de fatores, a fim de que seja benéfica. Do contrário será prejudicial pelo aumento do "stress" cirúrgico e do traumatismo sobre o organismo diminuindo sua resistência e favorecendo a evolução do tumor.

Entre os fatores a serem considerados têm especial importância os seguintes:

1) *Inespecificidade das drogas.*— Conforme já assinalamos, não existe uma ação específica dos agentes antineoplásicos sobre o tumor. Agem indiscriminadamente sobre todos os tecidos, sendo mais tóxicos para as células que apresentam determinadas características que veremos adiante.

Este fato representa a principal barreira à Quimioterapia atual. Entretanto, enquanto não forem conhecidas melhor as diferenças biológicas e metabólicas entre as células normal e tumoral, não será possível sintetizar uma droga eletiva, isto é, ativa apenas sobre a células tumoral. Por outro lado, é preciso salientar o fato de existir uma certa “preferência” de uma droga por determinados tumores. Assim, certos agentes antineoplásicos são muito mais eficientes que outros frente a um dado tipo de tumor. É importante conhecer esta preferência para utilizar o agente mais indicado. As células tumorais quando soltas nas feridas operatórias ou no sangue circulante apresentam condições biológicas diferentes do que quando constituindo um tumor com leito, tecido de sustentação e nutrição normais. Há determinadas drogas que demonstraram, de forma mais eficiente, ação sobre as células tumorais nestas condições e que portanto, devem ser preferidas sempre que a Quimioterapia é feita com finalidade coadjuvante à Cirurgia, em casos iniciais de câncer. São principalmente a mostarda nitrogenada clássica (HN<sub>2</sub>) e o Thio Tepsa.

2) *Quimiossensibilidade.*— Os diferentes tecidos normais, os diferentes tumores e o organismo como um todo apresentam uma sensibilidade variável a um mesmo e a diversos agentes antineoplásicos. A variação individual e imprevisível e depende de fatores que, no momento, desconhecemos. A Quimiossensibilidade da célula (normal e tumoral) entretanto, depende de fatores já melhor conhecidos e estudados. Ela é diretamente proporcional à atividade mitótica, metabólica e indiretamente proporcional à diferenciação celular. Assim, as células (e consequentemente os tecidos) que apresentam maior atividade mitótica e metabólica são mais sensíveis à Quimioterapia. As células mais diferenciadas são menos sensíveis que as pouco diferenciadas. Daí a razão pela qual um tecido tumoral é sempre mais sensível que o tecido normal que lhe deu origem. O tumor sempre apresenta maior atividade mitótica e metabólica e maior grau de anaplasia. Esta é também uma das razões pela qual os tumores mais indiferenciados, mais anaplásicos, respondem com maior facilidade à ação dos antineoplásicos. O que não quer dizer que são mais curáveis. São mais sensíveis, regredem com maior rapidez, mas também voltam rapidamente a crescer. Esta é também a razão pela qual a Quimioterapia não é utilizada no tratamento de tumores benignos (sempre bastante diferenciados, com atividade mitótica próxima do tecido do qual se originam). Para afetá-los seria necessária uma dose muito alta, incompatível com a vida do indivíduo.

Por outro lado, sendo os tumores anaplásicos e de grande atividade mitótica os que com maior frequência se disseminam

por via hematogênica, conclue-se que estes tumores devem sempre ser submetidos à Quimioterapia coadjuvante. Isto por apresentarem maior Quimiossensibilidade e necessitarem, como complementação à Cirurgia (processo de tratamento exclusivamente local) de auxílio de drogas que agem sôbre as células tumorais espelhadas pelo organismo todo.

3) *Invasão venosa*.—A capacidade, que determinados tumores apresentam, de invadir precoce e intensamente a parede dos vasos sanguíneos, geralmente não merece a atenção que deve merecer. São tumores que rapidamente atingem a circulação e produzem metástases distantes em grande porcentagem de casos. A constatação, pelo exame microscópico, desta característica, é mais um fator que obriga a utilização da Quimioterapia coadjuvante.

### INDICAÇÕES CLÍNICAS DA QUIMIOTERAPIA COADJUVANTE

Dividimos o emprégo da Quimioterapia coadjuvante à Cirurgia nos casos de câncer inicial, isto é, naqueles em que a intenção terapêutica é curativa, em dois grandes grupos:

a) *Local*, isto é, com finalidade de agir sôbre células que permanecem na ferida ou cavidade operatória. Com esta intenção achamos que a grande maioria de casos deve ser submetida à Quimioterapia. Só excepcionalmente se justificaria a sua não utilização.

As drogas de ação local mais intensa são a mostarda nitrogenada (HN<sub>2</sub>) e o Thio Tapa, que devem ser usadas nas doses de 5 a 10 mg. a primeira e 20 a 40 mg. o Thio Tapa. A diluição é feita na ocasião, em soro fisiológico na quantidade necessária para cada eventualidade. O hipoclorito de sódio também apresenta uma ação antineoplásica de contacto muito eficiente e pode ser de grande utilidade. Há entretanto, necessidade de ser utilizado em condições adequadas.

b) *Sistêmica*.—Em que o medicamento tem por finalidade agir sôbre células tumorais sôltas na circulação sanguínea ou micro metástases ainda não evidenciáveis aos exames.

Dividimos os casos em dois grandes grupos:

1) Tumores de propagação predominantemente loco-regional, com metastatização geralmente para o setor linfático e, raramente, à distância. É o caso de tumores de língua, laringe, esôfago, pele, bexiga, pênis, colo de útero, etc. São tumores que

crecem por permeação, invadindo tecidos vizinhos, dando metástases ganglionares e só raramente (nos estádios iniciais que são objeto deste trabalho) dando metástases distantes por via hematogênica.

São tumores onde a Cirurgia e a Radioterapia bem executadas apresentam boa possibilidade de êxito.

A Quimioterapia, como preventivo de metástases hematogênicas, tem pouca razão de ser uma vez que estas metástases são raras. A nosso ver a Quimioterapia sistêmica nestes casos só se justifica naquelas eventualidades em que o tumor apresente alto grau de anaplasia, grande atividade mitótica ou capacidade de invasão vascular, o que não é o comum neste tipo de tumores.

2) Tumores de propagação predominantemente à distância, mesmo em fases iniciais. São os tumores que, mesmo pequenos, apresentam alta porcentagem de metástases distantes. Com frequência, quando descobertas, já apresentam metástases evidentes ou então são descobertas através das metástases. São os tumores de tireóide, pulmão, mama, próstata, corioepitelioma, osteosarcoma, tumor de Wilms, etc. . . Nestes tumores a Cirurgia e a Radioterapia, ainda que corretamente executadas, são impotentes para resolver o problema uma vez que o paciente vem a falecer das metástases distantes. Um tumor pequeno de tireóide, um osteosarcoma, corretamente operados não apresentam recidivas locais, mas o paciente, após meses ou anos, vem a falecer das metástases. Nestes casos há, então, necessidade de uma complementação, de outro recurso que venha a atuar sobre as células tumorais soltas na circulação. É aqui que a Quimioterapia entra como um coadjuvante de indicação obrigatória já no ato operatório, prosseguindo no post-operatório, a fim de ser complementada a dose inicial.

Há ainda um terceiro grupo de tumores de comportamento intermediário onde as metástases distantes são encontradas com alguma frequência (como é o caso dos tumores de estômago, colon, corpo de útero, etc.) ou então onde o comportamento do tumor é variável (casos dos melanomas e linfomas) em que a orientação deve ser tomada frente às condições de cada caso.

De um modo geral, a finalidade da Quimioterapia sistêmica coadjuvante é produzir um certo traumatismo nas células tumorais (sem pretender destruí-las, pois para isso seria necessário doses altas, tóxicas, prejudiciais durante o ato cirúrgico). Este traumatismo viria auxiliar o organismo em sua tarefa de destruir as células tumorais reduzindo a porcentagem das metástases. As doses não são, portanto, elevadas. Há, em decorrência deste fato, necessidade de se prosseguir o tratamento por via sistêmica após 7 a 10 dias do ato cirúrgico.

A tática e a técnica de administração (compreendo droga, dose, ocasião, fracionamento e via) dependem do tipo de tumor havendo necessidade de uma sistematização que permita, entretanto, as variações individuais indispensáveis para o sucesso de qualquer terapêutica.

Terminando, é importante assinalar que a Quimioterapia Antineoplásica continua sendo uma atividade de pesquisa, experimental, mesmo na prática clínica quotidiana. As drogas novas que surgem e o aproveitamento mais eficiente das já existentes, através de modificações táticas e técnicas, fazem com que, dia a dia, seja necessário modificar os conceitos existentes. O Clínico que as utiliza deve, com o espírito crítico de pesquisador, através da observação e do estudo detalhado dos casos, procurar melhorar as condições de uso de forma a obter resultados cada vez mais satisfatórios.