

## USO DA HIPERTERMOQUIMIOTERAPIA EM TUMORES INTRAPERITONEAIS E SARCOMAS DE CÃES: REVISÃO

[Use of hyperthermochemotherapy in intraperitoneal tumors and sarcoma of dogs: review]

Michelly Fernandes Macedo<sup>1,\*</sup>, Marcelo Barbosa Bezerra<sup>2</sup>, Wilter Ricardo Russiano Vicente<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, FCAV/UNESP, Jaboticabal, SP.

<sup>2</sup>Departamento de Ciências Animais, UFERSA, Mossoró, RN.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal, FCAV/UNESP, Jaboticabal, SP.

**RESUMO** - A hipertermia pode ser empregada em associação com radio, quimio ou imunoterapia como formas auxiliares e potencializadoras daquelas tradicionais de tratamento contra o câncer. A hipertermoquimioterapia consiste na utilização conjunta dos antineoplásicos e hipertermia. Este tipo de associação permite maiores efeitos citotóxicos dos fármacos empregados e por consequência, respostas mais satisfatórias no tratamento do câncer. Apesar da comprovada ação benéfica reportada por estudos experimentais, sua utilização ainda não é empregada na clínica médica veterinária em larga escala. Isso se deve a inúmeros questionamentos formulados e ainda não elucidados ou difundidos relacionados à sua utilização. Nesse sentido, a presente revisão teve como objetivo discutir os avanços técnicos já alcançados, justificativas, aplicações, complicações, limitações e perspectivas para a utilização da hipertermoquimioterapia no tratamento dos sarcomas de tecidos moles e tumores intraperitoneais em cães.

**Palavras-Chave:** Hipertermia, câncer, tratamento, cães.

**ABSTRACT** - Hyperthermia may be employed in association with radio, chemo or immunotherapy like auxiliary forms and can improve traditional methods of treatment against cancer. Hyperthermochemotherapy consists of joint use of antineoplasics and hyperthermia. These association protocols allow higher cytotoxic effects of administered drugs and consequently best responses in cancer treatment. Despite their proved beneficial action reported in experimental studies, the use of hyperthermochemotherapy is not still employed in large scale in veterinary medicine and it may be due to a variety of unresolved questions regarding its utilization. Thus, this review aims to discuss technical advances already obtained, reasons, applications, complications, limitations and perspectives for utilization of hyperthermochemotherapy in treatment of soft tissue sarcomas and intraperitoneal tumors in dogs.

**Keywords:** Hyperthermia, cancer, treatment, dogs.

### INTRODUÇÃO

A hipertermoquimioterapia pode ser definida como qualquer elevação, de origem externa, na temperatura do corpo inteiro e/ou de suas partes isoladas associada ao uso de antineoplásicos (Page et al., 1995; Oliveira-Filho et al., 1997; Roizenblatt & Rosa, 2002).

Hipócrates certa vez, afirmou que se o fogo (ou calor) não mostrasse sucesso em algumas terapias, todos os demais métodos falhariam (Oliveira-Filho et al., 1997). No final da década de 70, a equipe

formada por Spratt et al. (1980) foi pioneira na utilização da quimioterapia com hipertermia, em estudos experimentais, com o objetivo de otimizar os efeitos citotóxicos dos fármacos antineoplásicos. Já em 1979 foi realizada a primeira quimioterapia hipertérmica num paciente humano com neoplasia intraperitoneal (Lopes et al., 2006). Porém, somente em 1985 o FDA (Food and Drug Administration) reconheceu a hipertermia como um tratamento efetivo para alguns tipos de câncer. A partir de então a ciência médica pôde comprovar que a hipertermia sozinha ou combinada com radio, imuno ou quimioterapia pode controlar o crescimento local de

\* Autor para correspondência. E-mail: michellymedvet@hotmail.com.

tumores. A hipertermia é atualmente aceita como uma modalidade terapêutica paliativa para tratamento do câncer (Oliveira-Filho et al., 1997), devendo estar associada ao tratamento sistêmico, cujo objetivo principal, é a erradicação de metástases com uma possível resposta favorável no tumor primário (Van Ginkel et al., 1996).

### **AÇÃO CELULAR DA HIPERTERMIA**

Os efeitos intracelulares letais do calor são decorrentes da ruptura das membranas plasmáticas e mitocôndrias, aglomeração da cromatina nuclear e tumefação citoplasmática focal. Estes efeitos dependem do tempo de exposição e da temperatura utilizada. A vascularização primitiva dos tumores reduz sua capacidade de dissipação do calor. As temperaturas de 104°F (40°C) ou superiores são as mais efetivas no tratamento de tumores (Henderson & Brewer, 1998).

A exposição ao calor também pode causar danos de conformação às proteínas celulares, alterando com isso, sua capacidade fisiológica de funcionamento (Daval, 2006).

### **SARCOMAS DE TECIDOS MOLES**

A maioria dos sarcomas de tecidos moles e ósseos tem sua origem em extremidades e são freqüentemente muito extensos no momento do diagnóstico (Van Ginkel et al., 1996). O tratamento que visa preservar membros acometidos por sarcomas de tecidos moles e ósseos é um tema multidisciplinar e tem evitado procedimentos cirúrgicos de ablação na maioria dos pacientes portadores (Suit, 1992; Sadoski et al., 1993).

Segundo Ettinger (2003), para que o tratamento dos sarcomas de tecidos moles seja mais efetivo e curativo, tornam-se também necessários alguns procedimentos pré-operatórios como biópsia e planejamento, além de uma ampla excisão cirúrgica.

Para Henderson e Brewer (1998), a hipertermia é o tratamento efetivo para o sarcoma dos tecidos moles. A evidência não é tão profunda, mas o consenso geral sugere que, provavelmente, a hipertermia melhora a eficácia da radiação e da quimioterapia neste grupo de tumores, especialmente naqueles com baixa celularidade (Lehti et al., 1986). Os sarcomas de tecidos moles representam 14 a 17% dos tumores de animais da espécie canina, e englobam, sob esta denominação, mais de 20 tumores e subtipos distintos. Eles são comuns nos membros, tronco,

cabeça e pescoço, e retroperitônio (Henderson & Brewer, 1998).

### **TUMORES INTRAPERITONEAIS**

São raras as neoplasias primárias do peritônio; na maioria dos casos, essas são conseqüências da difusão de tumores localizados em outros órgãos ou tecidos. Dentre essas ditas primárias, as mais comuns são os mesoteliomas. Estes tumores causam ascite, perda de peso, e massas abdominais palpáveis durante exame físico do paciente. O mesotelioma é diagnosticado pela avaliação citológica do líquido ascítico, laparotomia exploratória e biópsia, podendo ser efetuada a excisão cirúrgica se o tumor encontra-se confinado a determinada área (Crowe & Bjorling, 1998).

Deve-se considerar que o padrão de disseminação peritoneal guarda estrita correlação com a origem do tumor primário. Por exemplo, as diferenças entre neoplasias primárias do apêndice e do cólon são marcantes do ponto de vista evolutivo. Metástases hepáticas e pulmonares são comuns no câncer colorretal, porém são raras nas neoplasias de origem no apêndice. Também os tumores do ovário e do estômago tendem a se disseminar de maneiras particulares. Da mesma forma, os sarcomas que se disseminam para a cavidade peritoneal o fazem de maneira particular (Lopes et al., 2006).

Assim, em 1989, desenvolveu-se o mecanismo atual da quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (IPCH), que foi utilizado depois em um estudo experimental em cães (Gilly et al., 1992) e num piloto em humanos (Gilly et al., 1994) portadores de carcinomatose peritoneal de origem digestiva.

### **JUSTIFICATIVAS E APLICAÇÕES PARA A TÉCNICA**

O uso da hipertermia conduz a reduções na perfusão, pH, metabólitos energéticos e oxigenação dos tumores (Vujaskovic et al., 2000). Utilizando a perfusão hipertérmica do membro isolado é possível obter uma concentração do antineoplásico no local afetado maior do que quando esta quimioterapia é administrada sistemicamente (Hoekstra et al., 1987).

Esta perfusão pode ser executada em três níveis principais nos membros posteriores, sendo eles: ilíaca, femoral e poplíteal, que variam de acordo com o local do membro que está sendo acometido pelo tumor (Daryanani et al., 2000; Fontijne et al., 1985; Van Ginkel et al., 1996).

Nos tumores intraperitoneais, a hipertermoquimioterapia é utilizada como um tratamento adjuvante logo após a cirurgia de redução (Hayashi et al., 1999).

Em estudos experimentais, observou-se a redução no número de nódulos de metástases em grupos de camundongos portadores de melanomas, submetidos a uma temperatura de 43°C, compreendendo-se então, o efeito citotóxico da hipertermia (Oliveira-Filho et al., 1997).

### COMPLICAÇÕES E LIMITAÇÕES

Alguns fatores limitantes influem no sucesso da terapia hipertérmica, são eles: a) obter o aquecimento efetivo de muitos tumores particularmente extensos e profundamente situados, b) definir a dose térmica adequada em locais de distribuição vascular heterogênea e, c) estipular fatores como o número de sessões e tempo de duração de cada uma delas (Thrall et al., 1996).

Estudos em animais têm confirmado a existência de fluxos preferenciais dentro da cavidade abdominal (Gilly et al., 1992), e esta é provavelmente a razão de algumas complicações intestinais reportadas por vários autores (Jacquet et al., 1996; Elias et al., 1994).

Estes fluxos preferenciais podem induzir tanto o aparecimento de locais com altas temperaturas quanto com altas concentrações de antineoplásicos (Sayag-Beaujard et al., 2004).

As características fisiológicas do tumor em resposta a hipóxia gerada pela terapia hipertérmica podem inclusive levar a expressão de alguns genes que influenciam a angiogênese, metástases e termorresistência (Vujaskovic et al., 2000).

### RESULTADOS ATUAIS E PERSPECTIVAS

Os efeitos terapêuticos da hipertermia foram observados em culturas celulares e em tumores espontâneos em animais de companhia. A morte celular apenas pela ação do calor tem início entre 107,6° e 109,4°F (42° a 43°C) (temperatura tecidual). Os resultados observados com o uso da técnica são áreas de necrose, hipóxia e pH reduzido (Henderson & Brewer, 1998).

Num estudo realizado por Gilly et al. (1992) em cães da raça Beagle, a temperatura peritoneal foi mantida entre 41-43° por no mínimo 60 minutos, na tentativa

de reverter a carcinomatose intraperitoneal. Exames macroscópicos e histológicos também realizados no pos-mortem dos animais, não mostraram danos teciduais definitivos, evidenciando que a toxicidade aos tecidos biológicos normais foi mínima. Concluiu-se nesse estudo que, tanto a hipertermoquimioterapia utilizando a mitomicina C quanto a hipertermia sozinha aparentaram serem técnicas viáveis em cães portadores de carcinomatose.

Em outro estudo experimental realizado, desta vez em ratos portadores de sarcoma de tecidos moles localmente avançados, observou-se que uma combinação de histamina e melfalana (um antineoplásico alquilante) em membros perfundidos isoladamente conduziu a resultados promissores quanto à regressão dos tumores (Brunstein et al., 2005).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados em experimentos clínicos que utilizaram a hipertermia isolada ou em combinação com outros métodos, dentre eles a quimioterapia, mostraram-se encorajadores na espécie canina. Contudo, os protocolos para tumores específicos estão incompletos, ou estão ainda sob investigação demonstrando a necessidade de estudos mais avançados neste campo de pesquisa.

### REFERÊNCIAS

- Brunstein F., Santos I.D.A.O., Ferreira L.M., Van Tiel S.T., Eggemont A.M.M. & Ten Hagen T.L.M. 2005. Histamine combined with melphalan in isolated limb perfusion for the treatment of locally advanced soft tissue sarcomas: preclinical studies in rats. *Acta Cir. Bras.*, 20 (4): 275-279.
- Crowe D.T. & Bjorling D.E. 1998. Peritônio e Cavidade Peritoneal, p. 499-528. In: Slatter D. 2ª ed. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. Vol. I. Manole: São Paulo.
- Daryanani D., De Vries E.G.E., Guchelaar H.J., Van Weerden T.W. & Hoekstra H.J. 2000. Hyperthermic isolated regional perfusion of the limb with carboplatin. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 26: 792-797.
- Davol P.A. 2006. Hyperthermia. Capturado em 21 de mar. 2006. Online. Disponível na Internet <http://www.labbies.com/cancer3.htm>.
- Elias D., Detroz B. & Debaene B. 1994. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemohyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology*, 41: 207-213.
- Ettinger S.N. 2003. Principles of treatment for soft-tissue sarcomas in the dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18 (2): 118-122.
- Fontijne W.P., Mook P.H., Schraffordt Koops H., Oldhoff J. & Wildevuur C.R. 1985. Improved tissue perfusion during pressure

- regulated regional perfusion: a clinical study. *Cancer*, 55: 1455-1461.
- Gilly F.N., Carry P.Y. & Sayag A.C. 1992. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C in dogs: general, biological and anastomotic tolerance. *Int. J. Hyperthermia*, 8: 659-666.
- Gilly F.N., Carry P.Y. & Sayag A.C. 1994. Regional chemotherapy with mitomycin C and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepato-gastroenterology*, 41 (41): 124-129.
- Hayashi K., Iida T., Iwata M., Yonamine K., Amemiya A., Ooya K., Maeda C. & Komoriyama H. 1999. Multidisciplinary treatment with and without hyperthermia for ovarian carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.*, 4: 378-383.
- Henderson R.A. & Brewer W.G. 1998. Pele e Subcutâneo, p. 2447-2462. In: Slatter D. 2ª ed. Manual de Cirurgia de Pequenos Animais. Vol. 2. Manole: São Paulo.
- Hoekstra H.J., Schraffordt Koops H., Molenaar W.M. & Oldhoff J. 1987. Results of isolated regional perfusion in the treatment of malignant soft tissue tumors of the extremities. *Cancer*, 60: 1703-1707.
- Jacquet P., Stephens A.D. & Averbach A.M. 1996. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*, 77: 2622-2629.
- Lehti P.M., Moseley H.S., Janoff K., Stevens K. & Flechter W.S. 1986. Improved survival for soft tissue sarcoma of the extremities by regional hyperthermic perfusion, local excision and radiation therapy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 162 (2): p. 149-152.
- Lopes A., Ferreira F.O., Barreto E.S., Rossi B.M., Aguiar Júnior S., Nakagawa W.T., David Filho W.J. & Melo M.V. Cirurgia Citorredutora e Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica no Tratamento da Disseminação Peritoneal das Neoplasias: Quando, Como e Por Quê? Capturado em 22 de mar. 2006. On line. Disponível na Internet <http://www.praticahospitalar.com.br>.
- Oliveira-Filho R.S., Bevilacqua R.G. & Chammas R. 1997. Hyperthermia increases the metastatic potential of murine melanoma. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 30: 941-945.
- Page R.L., Lee J., Riviere J.E., Dodge R.K., Thrall D.E. & Dewhirst M.W. 1995. Absence of whole body hyperthermia effect on cisplatin distribution in spontaneous canine tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 32 (4): 1097-1102.
- Roizenblatt J. & Rosa A.A.M. 2002. Termoterapia transpupilar como opção terapêutica para hemangioma circunscrito de coróide – Relato de caso. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 65: 257-260.
- Sadoski C., Suit H.D. & Rosenberg A. 1993. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J. Surg. Oncol.*, 52: 223-230.
- Sayag-Beaujard A.C., Francois Y., Glehen O., Sadeghi-Looyeh B., Bienvenu J., Panteix G., Garbit F., Grandclément E., Bannillon V., Vignal J. & Gilly F.N. 2004. Treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with digestive cancers with combination of intraperitoneal hyperthermia and mitomycin C. *Bull. Cancer*, 91 (5): E113-132.
- Spratt J.S., Adcock R.A., Sherrill W. & Travathen S. 1980. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Research*, 40: 253-260.
- Suit H.D. 1992. Local control and patient survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 23: 653-660.
- Thrall D.E., Prescott D.M., Samulski T.V., Rosner G.L., Denman D.L., Legorreta R.L., Dodge R.K., Page R.L., Cline J.M., Lee J., Case B.C., Evans S.M., Oleson J.R. & Dewhirst M.W. 1996. Radiation plus local hyperthermia versus radiation plus the combination of local and whole-body hyperthermia in canine sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 34(5): 1087-1096.
- Van Ginkel R.J., Koops H.S., De Vries E.G.E., Molenaar W.M., Uges D.R.A. & Hoekstra H.J. 1996. Hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in four patients with sarcomas of soft tissue and bone. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 22: 528-531.
- Vujaskovic Z., Poulson J.M., Gaskin A.A., Thrall D.E., Page R.L., Charles H.C., Macfall J.R., Brizel D.M., Meyer R.E., Prescott D.M., Samulski T.V. & Dewhirst M.W. 2000. Temperature-dependent changes in physiologic parameters of spontaneous canine soft tissue sarcomas after combined radiotherapy and hyperthermia treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 46(1): 179-185.