

Radioterapia e Hipertermia no Tratamento de Recidivas Locorregionais: Primeiros Casos Tratados em Portugal

Radiotherapy and Hyperthermia in the Treatment of Locoregional Recurrent Cancer: Report of the First Patients Treated in Portugal

Maria Adelina Costa¹, Carlos Fardilha¹, Graça Fonseca¹, João Conde¹,
Cármem Calçada¹, Fátima Rodrigues¹, Joana Vale¹, Paula Genésio¹, Fernanda Ponte¹,
André Ferreira², António Moreira Pinto², Paulo Costa¹

Autor Correspondente:

Adelina Costa [adelinacosta@sapo.pt]

Estrada da Circunvalação, nº 9511, 4250-148 Porto, Portugal

RESUMO

INTRODUÇÃO: A associação da hipertermia à radioterapia tem demonstrado ser uma abordagem válida no tratamento da recidiva locorregional de tumores malignos previamente irradiados. O objetivo do presente estudo é descrever a experiência inicial do Departamento de Radioncologia Júlio Teixeira SA (Instituto CUF) e do Serviço de Oncologia Médica (Hospital CUF Porto) no tratamento destas lesões, reportando os primeiros casos tratados em Portugal com a referida abordagem terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS: Foi efetuada uma análise retrospectiva dos 18 doentes, 16 do sexo feminino e 2 do sexo masculino, com recidivas tumorais irrissecáveis, em áreas previamente irradiadas, tratados com radioterapia associada à hipertermia, no período de tempo compreendido entre maio de 2016 e março de 2017.

RESULTADOS: De maio de 2016 a março de 2017 foram realizados 25 tratamentos em 18 doentes. Em todos os tratamentos foi constatada resposta favorável no local irradiado. Não foram observadas toxicidades grau 3.

DISCUSSÃO: Os resultados são encorajadores, com melhoria da qualidade de vida e autoestima dos doentes com toxicidade aceitável. O tratamento combinado de hipertermia e radioterapia parece ser uma opção válida no controlo local de neoplasias recorrentes irrissecáveis em locais previamente irradiados, cujas opções terapêuticas são limitadas.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertermia Induzida; Neoplasias/tratamento; Radioterapia; Recidiva Local de Neoplasia; Terapia Combinada

1. Departamento de Radioterapia, Instituto CUF Porto, Porto, Portugal. 2. Serviço de Oncologia Médica, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal.

Recebido: 11/05/2017 - Aceite: 29/05/2017

ABSTRACT

INTRODUCTION: The association of hyperthermia with radiotherapy has been shown to be a valid approach in the treatment of locoregional recurrence of previously irradiated malignant tumors. The purpose of the present study is to describe the initial experience of the Radiation Oncology Department Júlio Teixeira SA (CUF Institute) and the Medical Oncology Service (Hospital CUF Porto) in the treatment of these lesions, reporting the first cases treated in Portugal with this therapeutic approach.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective analysis was performed of the 18 patients, 16 females and 2 males, with unresectable tumor recurrences in previously irradiated areas treated with radiotherapy associated with hyperthermia, in the period from May 2016 to March 2017.

RESULTS: From May 2016 to March 2017, 25 treatments were performed on 18 patients. In all treatments, a favorable response was seen at the irradiated site. No grade 3 toxicities were observed.

DISCUSSION: The results are encouraging, with improved quality of life and self-esteem of patients with acceptable toxicity. The combined treatment of hyperthermia and radiotherapy seems to be a valid option in the local control of recurrent unresectable neoplasms in previously irradiated sites, where therapeutic options are limited.

KEYWORDS: Combined Modality Therapy; Hyperthermia, Induced; Neoplasm Recurrence, Local; Neoplasms/therapy

INTRODUÇÃO

As recorrências locorregionais irressecáveis, quando não controladas, podem causar grave sofrimento para os que delas padecem. São responsáveis por dor intensa, associada a lesões que podem variar desde ulcerações até lesões vegetantes, com hemorragia e/ou infeção local.^{1,2} Para o doente, o facto de visualizar o crescimento tumoral não controlado, acompanhado das características citadas, constitui uma experiência de vida demasiado dolorosa, física e psicologicamente.

Portanto, facilmente depreende-se que tal situação constitui um grande desafio para os clínicos, confrontados com as limitações ao nível de abordagens terapêuticas eficazes.

A radioterapia, sendo muitas vezes considerada a terapêutica de salvação, quando administrada em zonas

previamente irradiadas, pode conduzir a toxicidade local inaceitável, se forem preconizadas doses efetivas.¹⁻⁴

O tratamento combinado de radioterapia (RT) com hipertermia (HT) resulta num efeito tumoricida complementar e tem sido usado no tratamento das referidas lesões.³

O TCS 42 system é um equipamento médico não invasivo para a utilização de HT local em que, através dos seus dois elétrodos ativos, emite uma radiofrequência de 13,56 MHz, o que permite elevar a temperatura tumoral, de modo focal e seletivo (Fig.s 1 e 2).

Os autores descrevem a experiência inicial em Portugal, no tratamento da recorrência locorregional de tumores malignos, com a utilização de radioterapia (re-irradiação) associada a hipertermia local, com especial atenção à resposta tumoral inicial e toxicidades agudas associadas.



FIGURA 1 e 2. Sistema TCS 42 system.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuada uma análise retrospectiva dos 18 doentes, 16 do sexo feminino e dois do sexo masculino, com recidivas tumorais irressuscitáveis, em áreas previamente irradiadas, tratados com RT associada à HT, no período de tempo compreendido entre maio de 2016 e março de 2017, num total de 25 tratamentos.

Foi utilizada a técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em todos os casos e todos os doentes foram submetidos ao mesmo esquema de tratamento. Este consistiu na administração de uma dose total de RT de 32 Gy, 4 Gy por fração, totalizando oito frações, com periodicidade bissemanal (com um intervalo entre frações de três dias), ao longo de quatro semanas, com fotões de 6 MV. À RT foi adicionado um tratamento de HT semanal, com a duração de uma hora. O intervalo entre a RT e a HT foi de 30 minutos. Foi utilizado o dispositivo médico TCS 42 system, sendo emitida uma radiofrequência de 13,56 MHz, através de dois elétrodos ativos.

De referir que, previamente ao tratamento de RT/HT, 28% dos doentes apresentavam lesões infetadas e em 12% dos casos as lesões apresentavam um sangramento ativo.

Em 28% dos casos os doentes encontravam-se a efetuar tratamento sistémico (hormonal em 16%, terapias alvo em 8% e ambos em 4%), que mantiveram durante a RT/HT.

Os efeitos agudos foram avaliados de acordo com a escala CTCAE 4.03.

RESULTADOS

A patologia mamária foi a mais frequente, consistindo em 72% de todos os casos, seguida dos tumores da cabeça e pescoço (12%), ginecológicos (8%), cerebrais (4%) e do sistema endócrino (4%).

Com um período de seguimento médio de 3,5 meses (tendo variado entre um a 11 meses), pudemos constatar que 44% dos casos encontravam-se sem evidência clínica de doença, tendo havido resposta parcial em 56% dos doentes, com diminuição da dor, hemorragia e infeção.

A reação cutânea variou de eritema grau 1 a descamação húmida. Alguns exemplos dos doentes tratados encontram-se ilustrados nas Fig.s 3 a 6.

Não foram observadas toxicidades de grau 3, sendo de reportar radiodermite de grau 2 em 32% dos casos; nos restantes a radiodermite foi de grau 1 ou inferior.

De referir intolerância à hipertermia em 8% dos casos, por dor e incapacidade de manter a posição requerida para o tratamento.



FIGURA 3. Antes do tratamento.



FIGURA 4. Três meses após o tratamento.

Houve resposta completa em todos os casos sob terapêutica sistémica. Três doentes apresentaram progressão da doença fora dos campos de tratamento, tendo sido evidenciada lesão “*de novo*” dentro da área irradiada em apenas um doente, dois meses após o término da RT/HT.

DISCUSSÃO

A re-irradiação destes doentes com uma dose de radiação de apenas 32 Gy, com HT concomitante resultou numa resposta completa em 44% dos casos. O mesmo esquema de RT, oito frações de 4 Gy, sem HT foi utilizado no estudo da RTOG 81-04, o qual reportou uma taxa de resposta completa de 26%.⁴ O contributo da HT na terapêutica combinada com RT foi confirmado por um estudo randomizado do International Collaborative Hyperthermia Group, de 1996.⁵ O estudo de J van der Zeel *et al*, reportou uma taxa de resposta completa de 71%, com o mesmo esquema de tratamento.¹



FIGURA 5. Antes do tratamento.



FIGURA 6. Três meses após o tratamento.

Apesar de já contarmos com décadas de pesquisa, ainda não dispomos de um consenso acerca do mecanismo exato da morte celular induzida pela hipertermia, sendo a hipótese mais considerada a combinação da necrose induzida pelo calor com a inativação das proteínas, como os enzimas de reparação.³ A inativação destes enzimas, ao inibir a reparação dos danos subletais do ADN, potencia um dos mecanismos chave da morte celular induzida pela radiação. Este mecanismo de ação da HT atua como uma ação complementar à ação da RT. Outros efeitos da HT foram identificados, tais como alterações no citoesqueleto tumoral e nas estruturas da membrana.^{3,6,7}

A HT danifica as células e aumenta a sensibilidade à RT e como uma função da temperatura e duração do tratamento.³

Em geral, à medida que a temperatura ou a duração aumentam, a taxa de morte celular também aumenta. Para tratamentos curtos em tecido bem vascularizado a temperatura moderada (< 42°C), HT pode aumentar a per-

usão para tumores, tornando-os mais suscetíveis à RT e aumentando a morte celular.^{2,3}

Este efeito é ainda amplificado pela inativação de enzimas envolvidas no metabolismo aeróbio, o que diminui o consumo de oxigénio e aumenta ainda mais a oxigenação tumoral.³

Com temperaturas superiores a 42°C, a vascularização do tumor é danificada, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo, com a criação de um ambiente hipóxico. Assim adicionamos outro efeito complementar da RT e HT, dado que a sensibilidade das células à radiação ionizante é influenciada pela sua fase no ciclo celular.^{3,8}

As células na fase G0 e S são menos sensíveis aos danos causados pela RT, mas mostram sensibilidade aumentada para a HT. Portanto, não podemos encarar a HT como simplesmente uma forma de administrar mais oxigénio a um tumor de modo a potenciar a RT. Para além disso, é um processo muito mais complexo que envolve múltiplos mecanismos.³

As células cancerígenas são particularmente vulneráveis ao aquecimento. Estudos *in vivo* mostraram que temperaturas na faixa de 40-44°C causam danos mais seletivos às células tumorais. Um fator principal na diferença na sensibilidade à HT entre células normais e células tumorais pode ser explicado por diferenças fisiológicas básicas entre a vascularização do tecido tumoral e normal.^{3,8,9}

A vascularização dos tecidos normais obedece uma sequência de redes eficientes de artérias, capilares e veias, enquanto que os vasos sanguíneos dos tecidos tumorais estão orientados de forma anárquica sendo, muitas vezes, ineficazes e/ou insuficientes.^{1,3}

Esta vascularização anormal resulta em fraca perfusão tumoral, com conseqüente criação de um ambiente hipóxico, que limita a eficácia da RT tradicional. Outros mecanismos pelos quais HT leva a um efeito citotóxico seletivo em células tumorais incluem a indução da apoptose e a supressão da proliferação de células-tronco do tumor.^{1,2}

A HT tem demonstrado eficácia no tratamento de uma vasta gama de neoplasias, incluindo tumores da cabeça e pescoço, mama, cérebro, bexiga, colo do útero, reto, pulmão, esófago, vulva e vagina, bem como tumores cutâneos (melanoma e não melanoma) e sarcomas.^{1,2,6,8-10}

Tal como outras formas de tratamento do cancro, a tolerância dos tecidos normais também varia para a HT, e diferentes locais de doença requerem doses térmicas específicas. Tecidos do sistema nervoso central são particularmente sensíveis, apresentando danos irre-

versíveis com tratamentos superiores a 40 minutos e a temperaturas de 42-42,5°C. No entanto, a maioria dos tecidos normais mostram pouco ou nenhum dano permanente com uma hora de tratamento até 44°C.^{1,3,10}

Apesar de não estar estabelecido que o controlo local deste tipo de recidivas com a referida combinação terapêutica influencie a sobrevida global, a ausência de lesões sintomáticas e visíveis resultam numa melhoria na qualidade de vida para estes doentes.^{1,3}

CONCLUSÃO

A re-irradiação combinada com hipertermia local no tratamento da doença recorrente, tem adquirido cada vez mais peso como opção de tratamento para estes doentes, especialmente nos casos em que, aparentemente, já não existem propostas terapêuticas válidas para oferecer.

Assim, adquire particular importância por ser mais uma esperança em casos selecionados, sendo resultados encorajadores com baixas doses de radioterapia, o que adquire particular importância nestes casos, previamente irradiados. A terapêutica sistémica aparenta potenciar os efeitos da radioterapia combinada com hipertermia.

Se a isto adicionarmos o facto deste tratamento ser bem tolerado e com toxicidade aceitável, podemos considerar que esta abordagem terapêutica promissora terá tendência a ser cada vez mais utilizada, também por demonstrar ser uma palição justificada, pela melhoria notável na qualidade de vida e autoestima dos doentes.

Será necessário um período de seguimento mais longo para avaliar as reações tardias e a duração da remissão destes tumores.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PROTECTION OF HUMAN AND ANIMAL SUBJECTS: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, et al. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer*. 1999;79:483-90.
2. Huilgol NG, Gupta S, Sridhar CR. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:492-6.
3. Mallory M, Gogineni E, Jones GC, Greer L, Simone CB 2nd. Therapeutic hyperthermia: the old, the new, and the upcoming. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:56-64.
4. Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P. Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: A Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16:551-8.
5. International Collaborative Hyperthermia Group. Hyperthermia in the treatment of superficial localized primary and recurrent breast cancer – results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:731-44.
6. Sahinbas H. Retrospective clinical study for advanced brain gliomas by adjuvant electro-hyperthermia treatment. *Cancer Therap*. 2012;8:139-49.
7. Kok HP, Crezee J. A comparison of the heating characteristics of capacitive and radiative superficial hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2017;33:378-86.
8. Datta NR, Rogers S, Ordóñez SG, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2016;32:31-40.
9. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94:1073-87.
10. Datta NR, Ordóñez SG, Gaipi US, Paulides MM, Crezee H, Gellermann J, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:742-53.