

CONTRIBUȚII LA TRATAMENTUL TUMORILOR MALIGNE DIN DOMENIUL ORL CU RAZE X, CITOSTATICE ȘI SUBSTANȚE FOTODINAMICE

dr. V. Vendég, dr. I. Togănel, dr. Z. Zakariás, dr. B. Székely,
dr. C. Drașoveanu, dr. I. Kozma, dr. Klára Olosz, dr. Gh. Gündisch

Scopul chemoterapiei tumorilor maligne este distrugerea celulelor tumorale. Citostaticul ideal ar fi o substanță care ar distruge celulele tumorale, fără lezarea celulelor sănătoase ale organismului. În chemoterapia antibacteriană acest deziderat a fost realizat, dar rezolvarea problemei în cazul tumorilor maligne întâmpină greutăți. Bacteriile se compun în întregime din proteine eterogene, celulele tumorale fiind însă celule degenerate ale organismului, prezintă o structură biochimică similară celulelor sănătoase. Dificultățile rezolvării acestor probleme sînt susținute și de presupunerea lui P. Alberto (Geneva 1967) după care, va fi mai ușoară blocarea activității mitotice a celulelor normale decît descoperirea unui citostatic care să aibă efecte electivă asupra celulelor tumorale.

În domeniul experimentării substanțelor citostatice se desfășoară o vastă activitate. În cadrul institutului Cancer Chemotherapy National Service Center de exemplu se examinează anual efectul citostatic a peste 30.000 de substanțe. Această muncă de cercetare științifică intensivă se desfășoară și în alte țări. Dintre substanțele citostatice experimentate pe animale, puține și-au găsit aplicarea practică în tratamentul bolnavilor canceroși. Se cunoaște faptul că rezultatele bune obținute pe animalele de experiență nu pot fi aplicate fără obiecțiuni în patologia umană. După părerea lui Domagk, valoarea reală a citostaticeilor se stabilește în mod empiric după aplicarea acestora la bolnavii canceroși. Autorii accentuează însă că, în cursul acestor preocupări principiile eticii medicale și ale umanismului trebuie respectate cît mai corect.

Citostaticele au fost folosite cel mai frecvent în hemoblastoze, rezultatele obținute fiind favorabile. În urma aplicării citostaticelor în leucoze, s-au obținut frecvent rezultate statistic apreciabile dar numai în legătură cu prelungirea vieții bolnavului. Numărul comunicărilor care se ocupă de tratamentul tumorilor solide cu citostatice este mult mai redus, iar rezultatele obținute în acest domeniu sînt mult mai modeste.

Deși tratamentul cu citostatice pe baza datelor de care dispunem nu duce la vindecarea definitivă a bolii canceroase, răspîndirea acestei maladii impune necesitatea încercării tuturor metodelor terapeutice. Pînă în momentul obținerii unei substanțe mai eficiente, alinarea suferințelor precum și prelungirea vieții bolnavului canceros incurabil pot fi considerate ca un rezultat acceptabil. Tratamentul de bază este și azi reprezentat de intervenția chirurgicală și de rontgenterapie. În cazul eșecurilor acestor conduite terapeutice se recurge la tratamentul cu citostatice.

Aprecierea efectelor clinice ale tratamentelor cu citostatice este îngreunată de ameliorările și remisiunile spontane survenite în cursul bolii canceroase. Această apreciere este și mai dificilă în cazurile unde chemoterapia este asociată cu actinoterapia. În situații similare, analizarea rezultatelor trebuie să se bazeze pe o strictă obiectivitate și pe o experiență bogată. Efectele citostaticelor asupra tumorilor din sfera ORL sînt mai ușor controlabile întrucît modificările survenite în regiunile afectate sînt accesibile metodelor obiective de examinare.

Bauer, Becker, Haas, Hermann, Loebel, s-au preocupat mai intensiv cu chemoterapia tumorilor maligne din domeniul otorinolaringologiei, aplicând citostaticele pe cale generală. Pe baza constatărilor autorilor susmenționați, rezultatele obținute pînă acum nu ne îndreptătesc să abandonăm tratamentul chirurgical și aktinic al tumorilor maligne. Cu preparatele folosite (Bayer E 39, Tetramin, Endoxan, Trenimon etc.) nu s-au putut obține vindecări sau ameliorări mai evidente. Rezultatele cele mai bune au fost obținute în limfosarcoame, în special în retotelsarcoame în câteva cazuri s-au obținut regresii considerabile ale tumorilor. *Hermann* la un bolnav a constatat o asimptomatologie timp de 5 ani.

În decursul ultimilor 10 ani, în clinica noastră, au fost tratați cu citostatice pe cale intravenoasă 96 de bolnavi. Aceste substanțe în majoritatea cazurilor au fost aplicate la bolnavi în stadiu inoperabil, mai rar la cei care nu s-au supus operației. Cazuistica noastră se compune din tumori maligne provenite din laringe și hipofaringe în 80%, din maxilarul superior, epifaringe și amigdale în 20%. Am folosit următoarele citostatice: 1. Bayer E 39 (8 cazuri), 2. Endoxan (28 cazuri), 3. TEM (4 cazuri), 4. SPI (2 cazuri), 5. Colchicina (54 cazuri).

În cursul tratamentului cu citostaticele sus-amintite tabloul sanguin a fost controlat săptămînal. Dacă numărul leucocitelor a atins valoarea de 3000 am întrerupt tratamentul cu citostatice, instituind roborarea bolnavilor prin transfuzii și vitamine. În conformitate cu datele din literatura de specialitate, cu substanțele 1—4 rezultatele cele mai bune s-au obținut dacă acestea au fost administrate imediat după terminarea radioterapiei.

După administrarea substanțelor nr. 1 și 3, din cauza efectelor secundare (grețuri, vărsături, inapetență, scăderea numărului leucocitelor) am fost nevoiți să întrerupem tratamentul încă înaintea terminării dozei prescrise.

În urma aplicării substanței nr. 2, efectele secundare au fost mai atenuate și au cedat după administrarea lor la interval de 2—3 zile. Astfel, frecvent am reușit să administrăm o doză totală de 2.000—4.000 mg. Aceste cantități au dus frecvent la o regresie considerabilă și durabilă a tumorilor, mai ales atunci cînd administrarea Endoxanului a fost efectuată după terminarea primei serii de roentgentherapie. La un bolnav suferind de carcinom laringian în stadiu inoperabil, am reușit să obținem o stare asimptomatică cu o durată de 7 ani. Cînd aceste substanțe au fost aplicate după terminarea seriei a II-a sau a III-a de roentgentherapie, după o regresie a tumorilor cu o durată de 1—2 luni, starea generală a bolnavilor a prezentat o alterare rapidă. În urma tratamentului roborant activ, numai cu greutate s-a obținut echilibrarea numărului leucocitelor.

La aplicarea substanței nr. 4, am recurs numai după terminarea seriei a doua de roentgentherapie. După câteva tratamente cu dozele prescrise au survenit diaree și vomismente, paralel cu ramolirea rapidă a țesuturilor tumorale și agravarea pronunțată a stării generale a bolnavilor.

Substanța nr. 5 a fost administrată exclusiv în asociere cu roentgentherapie la 40 de cazuri în cursul primei serii, iar la 14 cazuri în cursul celei de a doua serii în soluție de 0,1% administrată zilnic în cantitate de 1 ml. Dozele zilnice au fost injectate cu 4—5 ore înaintea roentgentherapiei. După cum este cunoscut, efectul maxim al colchicinei se instalează după 4—6 ore de la administrare. În această perioadă activitatea mitotică a unui anumit număr de celule tumorale se oprește în metafază. Efectul cel mai pronunțat al roentgentherapiei se axează chiar pe celulele aflate în metafaza mitozei. În urma administrării colchicinei, într-o doză zilnică de 1 mg, examinările histologice repetate au pus în evidență un număr mare de celule canceroase în metafaza activității mitotice (fig. 1 și 2). În cadrul unei cure am administrat o doză totală de 15—30 mg de colchicină. Efecte secundare nu s-au înregistrat la

V. VENDÉG ȘI COLAB.: CONTRIBUȚIUNI LA TRATAMENTUL TUMORILOR
MALIGNÉ DIN DOMENIUL ORL CU RAZE X, CITOSTATICE ȘI SUBSTANȚE
FOTODINAMICE

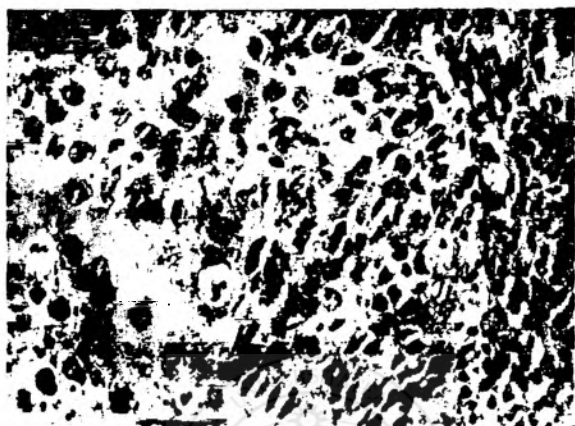


Fig. nr. 1: Înainte de tratament: număr mic de mitoze, celule neoplazice în diferite stadii ale mitozei.

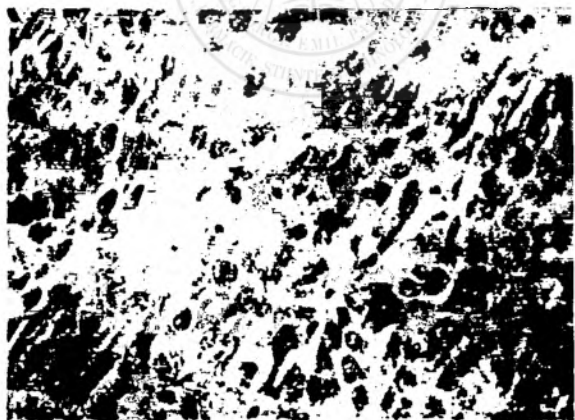


Fig. nr. 2: Material de la același bolnav, după cinci ore de la administrarea colchicinei: mitoze în număr mai mare, celule cu protoplasmă mărită în volum, aflate în stadiu de metafază. În ambele cazuri colorație hematoxină-eozină și mărirea de cca. 400X.

nici un caz. Numărul leucocitelor nu a scăzut sub 5.000, însă am putut constata în cursul tratamentului o ridicare moderată a numărului leucocitelor. Rezultatele cele mai bune în urma tratamentului cu colchicină au fost obținute în cazul asocierii acesteia la prima serie de roentgenterapie. După terminarea tratamentului la fiecare din acești bolnavi s-a constatat o ameliorare evidentă. Tumorile primare precum și metastazele au prezentat o regresivitate considerabilă, iar în multe cazuri o dispariție totală.

Cu ocazia controalelor efectuate de trei ori pe lună am putut să ne convingem de caracterul constant al rezultatelor obținute. Tumorile au stagnat timp de 1—2 ani sau tendința de creștere a acestora a fost mult redusă. Am constatat frecvent că, peste 3, 6 și 9 luni după terminarea tratamentului, tumorile au prezentat involuția treptată.

Tratament cu raze x și colchicină au primit 54 de bolnavi. În 16 cazuri (30%) am reușit să obținem o stare asimptomatică. Dintre aceștia 2 bolnavi cu tumoare malignă laringiană s-au aflat în stadiu inițial, iar restul în stadiu avansat, majoritatea fiind inoperabili. Perioada de menținere sub observație a fost de 3 $\frac{1}{2}$ ani.

Majoritatea bolnavilor, aparținând acestei grupe, au fost iradiați cu doza totală convențională de 6.000 R. În mai multe cazuri am reușit să obținem retrocedarea completă a tumorilor și cu doze mai mici (4.000—5.000 R.).

Bolnavii la care tratamentul cu colchicină a fost instituit simultan cu a doua serie de roentgenterapie, se aflau fără excepție într-un stadiu avansat. Din această categorie la 4 bolnavi am obținut ameliorări evidente, tumorile primare și metastazele au devenit mai mici, iar în două cazuri am obținut o stare asimptomatică. În 8 cazuri nu a survenit nici o ameliorare.

Datorită faptului că administrarea colchicinei nu alterează starea generală a bolnavilor, am folosit-o în repetate rânduri în asocierie cu roentgenterapie și ca tratament preoperator: în 3 cazuri din cele 9 am reușit să transformăm stadiile inoperabile în operabile.

Înainte de introducerea tratamentului cu colchicină și simultan cu acesta, în afara bolnavilor care figurează în lucrarea prezentă, un număr mult mai mare de bolnavi similari au fost sub tratament roentgen fără citostatice. La acești bolnavi rezultatele obținute nu au fost atât de bune ca cele ale bolnavilor la care aktinoterapia a fost asociată cu colchicină.

La începutul anului curent, am avut în tratament un bolnav cu cancer laringian în stadiu avansat suferind concomitent de porfirie congenitală. După o doză de 3.000 R s-a observat un rezultat spectaculos, țesutul tumoral din comisura anterioară care avea inițial mărimea unei pulpe de deget, a dispărut complet. Succesele surprinzătoare le-am atribuit efectului fotodinamic al porfirinei.

În ultimele 7 luni la 15 bolnavi, în majoritate suferind de cancer laringian, în stadiu avansat, am administrat roentgenterapie asociată cu colchicină și hematoporfirină (Hematodin Biofarm). Din Hematodin am administrat zilnic 4 mg pe cale intramusculară. În majoritatea cazurilor după 15—25 de tratamente a apărut în teritoriul țesutului tumoral și în vecinătatea lui o epitelită. Apariția epitelitei a fost urmată totdeauna de involuția rapidă și accentuată a tumorilor, uneori de dispariția totală a acestora.

În câteva cazuri, în loc de colchicină, roentgenterapia a fost asociată cu Velbe (Vinblastin sulfat, Lilly), administrând săptămânal de 2 ori câte 5 mg sub formă de infuzii. După 8—10 tratamente, pe teritoriul țesutului tumoral au apărut fenomene de ordin inflamator din care cauză pentru câteva zile am fost nevoiți să întrerupem tratamentul. Substanța Velbe s-a dovedit însă a fi eficientă după terminarea aktinoterapiei pentru menținerea și permanentizarea rezultatelor obținute.

Sosit la redacție: 25 octombrie 1969

Bibliografie

1. BAUER E.: Krebsarzt (1957), 12, 129;
2. DOMAGK G.: Arztl. Praxis (1960), 12, 241;
3. DRUCKREY H., STEINHOFF D., NAKAYAMA M., PREUSSMANN R., ANGER K.: Dtsch. med. Wsch. (1963), 88, 651;
4. HAAS E.: HNO-Wegweiser (1962), 10, 129;
5. HERRMANN A.: Münch. med. Wschr. (1957), 99, 1233;
6. LETTRÉ H.: Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. (1957), 3, 79;
7. LOEBELI H.: Med. Klin. (1957), 52, 820.