

Resultados da quimioterapia por infusão intra-arterial contínua (QTIA) nos tumores localmente avançados de cabeça e pescoço

Experiência de 198 casos coletados em 22 anos

RENATO S.L. CAPPELLANO¹, JOSÉ GERARDO OLIVEIRA², FERNANDO PERRY PERRY²

Unitermos: Tumores avançados de cabeça e pescoço, quimioterapia, infusão intra-arterial contínua.

Key words: Advanced tumors of head and neck, chemotherapy, continuous intra-arterial infusion.

RESUMO — O autor apresenta estudo sobre 198 pacientes, 161 avaliáveis com tumores avançados da cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia intra-arterial contínua (QTIA) associada ou não à radioterapia (RT). Os melhores resultados foram observados com a associação do 5-fluorouracil, methotrexate com leucovorim, bleomicina, mitocin, adriamicina, actinomicina, thiotepa e TEM. Anatomicamente, o melhor resultado foi visto com os tumores de antro maxilar: 3/26 (11,5%) viveram mais de 5 anos assintomáticos. No geral, obteve-se 9/87 (10,3%) de sobrevida maior que 5 anos com a associação QTIA e RT.

Os dados expostos a seguir referem-se aos casos de tumores T₃, T₄, N₁, N₂ ou N₃ localizados em cabeça e pescoço, tratados no período de 1961 a 1982, inclusive.

Em trabalhos anteriores^(5-8,10), abordamos discussões sobre a literatura existente e bases prévias de proposição da terapêutica por infusão intra-arterial contínua de agentes antitumorais, associada ou não a radioterapia.

Os critérios para avaliação da resposta terapêutica foram os recomendados por Gellhorn⁽¹⁸⁾, a fim de se manter os mesmos parâmetros através dos anos.

O presente estudo refere-se a 198 pacientes que foram agrupados nas seguintes regiões anatômicas:

- | | |
|--|----|
| 1) Boca (língua, rebordo gengival, soalho, área retromolar, palato mole) | 69 |
| 2) Cavidades nasais, paranasais, palato duro ... | 39 |
| 3) Órbita | 19 |
| 4) Nasofaringe | 14 |
| 5) Partes moles (pele, couro cabeludo, músculo, parótida) | 40 |
| 6) Mandíbula | 5 |
| 7) Cérebro | 8 |
| 8) Laringe | 4 |

Os tipos histológicos fundamentais foram os carcinomas espinocelulares, os indiferenciados e os adenocarcinomas; menos freqüentemente tivemos retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, sarcoma osteogênico, hemangiopericitoma e alguns poucos metastáticos ou primitivos do cérebro.

A conduta terapêutica não diferiu daquela já apresentada em outros trabalhos⁽⁸⁻¹⁰⁾. O tempo da infusão intra-arterial variou de 4 a 120 dias, com média de 20 dias.

Os 198 casos representam 230 cateterizações infusionais, porque: a) em 8 casos ambas as artérias tiróideas superiores foram cateterizadas simultaneamente; b) em 23 casos o sistema terapêutico foi refeito ou repetido.

As artérias cateterizadas estão relacionadas no quadro 1.

Os agentes antitumorais utilizados foram: a) alquilantes: thiotepa, TEM, ciclofosfamida; b) antimetabólicos: 5-fluorouracil, methotrexate; c) antibióticos: bleomicina, mitocina, actinomicina, adriablastina.

Com exceção dos antimetabólitos, dados continuamente, todos os demais foram aplicados a intervalos regulares, associados aos primeiros citados.

A dose de fluorouracil variou de 100 a 250mg/dia; a dose de methotrexate variou de 5 a 10mg/dia, associada

1. Cirurgião Titular do Hospital A.C. Camargo — FAP.

2. Ex-Residente do Hospital A. C. Camargo — FAP.

QUADRO 1

Artérias cateterizadas

Carótida primitiva	31
Carótida externa	13
Carótida interna	8
Tiróidea superior	125
Temporal superficial	30
Lingual	15
Occipital	1
Facial	4
Tirobicérvico	2
Braquiocefálico	1

QUADRO 2

Análise dos 161 casos determinados submetidos à infusão intra-arterial contínua

	PT	NT
Boca	26	30
Nasais	10	26
Órbita	15	4
Nasofaringe	5	9
Partes moles	14	5
Mandíbula	4	1
Cérebro	5	3
Laringe	2	2
Total	81	80

ao seu antagonismo por via intramuscular, o *citrovorum factor* (leucovorim).

O thiotepa foi utilizado na dose de 10mg por vez e o TEM, na de 2mg. A bleomicina foi utilizada nas doses de 7,5 a 15mg por vez; e da actinomicina variou de 100 a 500 microgramas por dia; a da mitocina, de 2 a 10mg por vez; e da adriblastina, de 5 a 10mg. O intervalo entre as doses foi de uma semana, pelo menos.

ANÁLISE DO MATERIAL E COMPLICAÇÕES

Submeteram-se ao método terapêutico 198 pacientes: 37 (18,7%) foram considerados inadequados para avaliação dos resultados, sendo que 31 por acidentes relacionados ao método e 6 por destino ignorado.

Os 161 restantes foram subdivididos em grupos anatómicos de pacientes previamente tratados (PT), quer pela cirurgia ou radioterapia ou pela sucessão de ambas, e aqueles não tratados previamente (NT).

Esses grupos observam-se no quadro 2.

Foram utilizados, no método, cateteres de polivinil ou *silastic* com diâmetro total de 1mm; para a infusão

contínua, foram usados a bomba de Bowman, método do autor⁽⁵⁾ e o infusor cronométrico de Watkins⁽⁶⁰⁾.

As complicações foram:

A — Relativas à técnica	Nº de casos
1) Obstrução do cateter	34 (17,0%)
2) Deslocamento do cateter: casual	1 (7,5%)
provocada	6
3) Hipotensão pós-operatória	1 (0,5%)
4) Infecção ferida operatória	3 (1,5%)

B — Atribuídas aos agentes antiblásticos

1) Leucopenia menor do que 2.000 glóbulos	17 (8,6%)
2) Edema loco-regional	150 (75,7%)
3) Necrose tecidual	5 (2,5%)
4) Paralisia facial periférica	2 (1,0%)
5) Ulceração da mucosa orofaríngea	139 (70,2%)
6) Ulcerações gastrintestinais	2 (1,0%)
7) Alopecia regional	150 (75,7%)
8) Dermatite regional	11 (5,5%)

C — Óbitos

1) Acidente vascular cerebral	5
2) Broncopneumonia	2
3) Gastrenterorrágia	2
4) Insuficiência renal	1
5) Síndrome hipertensiva	1
6) Hemorragia pelo traqueostoma	1

12 (6,0%)

RESULTADOS

No geral, 25/161 (15%) pacientes avaliáveis sobreviveram um ano ou mais com ou sem evidência de câncer, isto é, categoria de resposta 1-B, além de benefícios distintos.

Na categoria 1-A, isto é, mais de 50% na redução tumoral e benefícios distintos por um ou mais meses, tivemos 66 (41%) pacientes.

No quadro 3 observamos os resultados obtidos pela QTIA contínua exclusiva, isto é, sem o auxílio de radioterapia, em 74 pacientes; pode-se notar que 25 (33,7%) responderam com duração superior a um mês e 5 (6,7%), com duração superior a um ano; no entanto, nenhum caso permaneceu assintomático.

No quadro 4, podem-se notar os resultados obtidos com a QTIA contínua associada à radioterapia, em 87 pacientes. Destes, 55 eram virgens de terapêutica; em 25 (45,4%), a resposta foi superior a um mês, sendo que em 14 (23,3%) a duração foi superior a um ano e, em 5 deles (10%), a resposta foi igual ou superior a 5 anos. Ain-

QUADRO 3
Pacientes submetidos à QTIA exclusiva

		50% ou mais de melhora objetiva		Assintomáticos
Nº de casos		Superior a 1 mês	Superior a 1 ano	
NT	26	12 (46,15%)	2 (7,6%)	—
PT	CIR			
	8	1 (12,5%)	—	—
	RT			
	40	12 (27,3%)	3 (7,5%)	—
	74	25 (33,7%)	5 (6,7%)	—

QUADRO 4
Pacientes submetidos à QTIA + RT

		50% ou mais de melhora objetiva		Assintomáticos há mais 5 anos
Nº de casos		Superior a 1 mês	Superior a 1 ano	
NT	55	25 (45,4%)	14 (26,3%)	5 (10,0%)
PT	CIR			
	16	6 (37,5%)	4 (25,0%)	3 (18,7%)
	RT			
	16	10 (62,5%)	2 (12,5%)	1 (6,2%)
		16 (50,0%)	6 (18,7%)	4 (12,5%)
	87	41 (47,1%)	20 (22,9%)	9 (10,3%)

da neste grupo, 32 pacientes tinham sido tratados anteriormente; dos 16 recidivados após cirurgia, 6 (37,5%) obtiveram duração de efeitos superiores a um mês; 4 (25%), superior a um ano e, destes, 3 (18,7%) permaneceram assintomáticos por 5 anos ou mais; dos 16 recidivados após radioterapia, em 10 (62,5%) a resposta foi superior a um ano e 1 paciente (6,2%) permaneceu assintomático por mais de 5 anos.

A comparação dos grupos nos mostra que a associação terapêutica da QTIA contínua à radioterapia aplicada aos pacientes livres de terapêutica anterior, ou naqueles previamente tratados pela cirurgia e recidivados, obteve resultado nitidamente superior à QTIA contínua exclusiva, aplicada à mesma qualidade de pacientes.

A explicação para tal fato deve-se às limitações da vascularização do segmento cefálico amplamente abordada por Nahum⁽³⁶⁾ e também agravada pela radioterapia, em razão da fibrose conseqüente à mesma.

Dos nossos 25 casos (15,5%) com respostas superiores a um ano, categoria 1-B, 15 (9,3%) ficaram assintomáticos até dois anos; 3 faleceram por recidiva de suas lesões e outros 3 por disseminações metastáticas pulmonares, com suas lesões primárias dominadas (hemangioendotelioma maligno, hemangiossarcoma e neoplasia maligna indiferenciada).

Em trabalho anterior, Cappellano⁽⁸⁾ chegou à mesma observação que Helman e cols.⁽²²⁾, de que o método é de pouco valor nos pacientes com recidiva tumoral após radioterapia curativa; este aspecto é válido também no presente trabalho.

Os tumores localizados nas cavidades nasais e paranasais foram os que apresentaram melhores respostas; 3

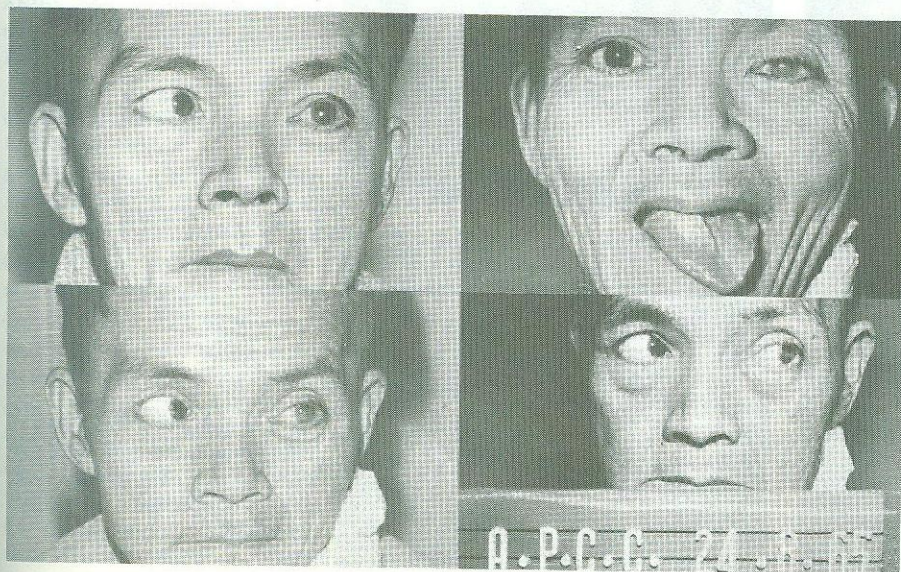


Fig. 1 — Resultado obtido pela QTIA contínua com o methotrexate. Notem-se a hemiglossite esquerda e a mobilização obtida no globo ocular esquerdo. Caso de carcinoma espinocelular de rinofaringe irradiado e recidivado; ainda foi possível o uso da radioterapia. Sobrevida 24 meses.

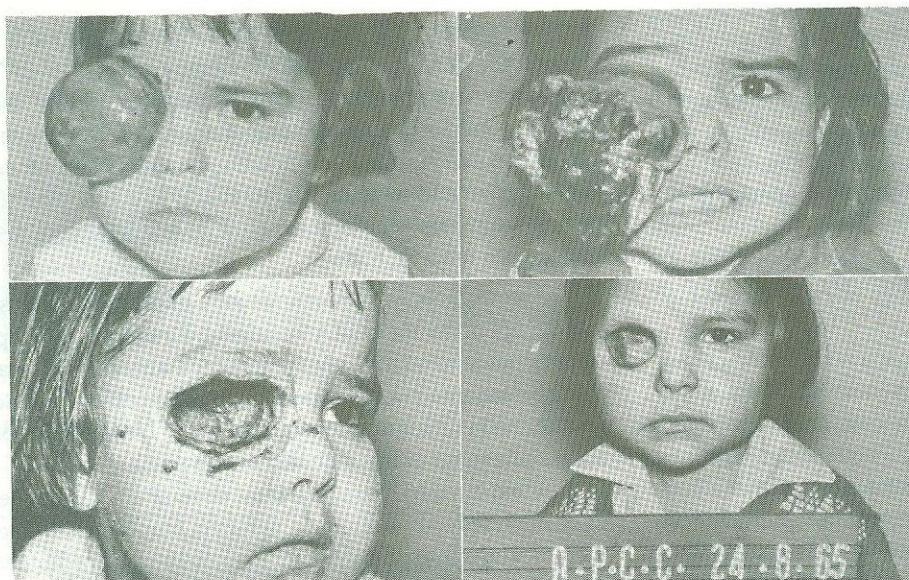


Fig. 2 — Retinoblastoma de evolução rápida; as fotografias superiores têm uma semana de intervalo, quando foi instituída a QTIA com 5-fluorouracil associado ao TEM. Usou-se também a tática de eletrocirurgia higiênica associada à radioterapia. Sobrevida de 18 meses.

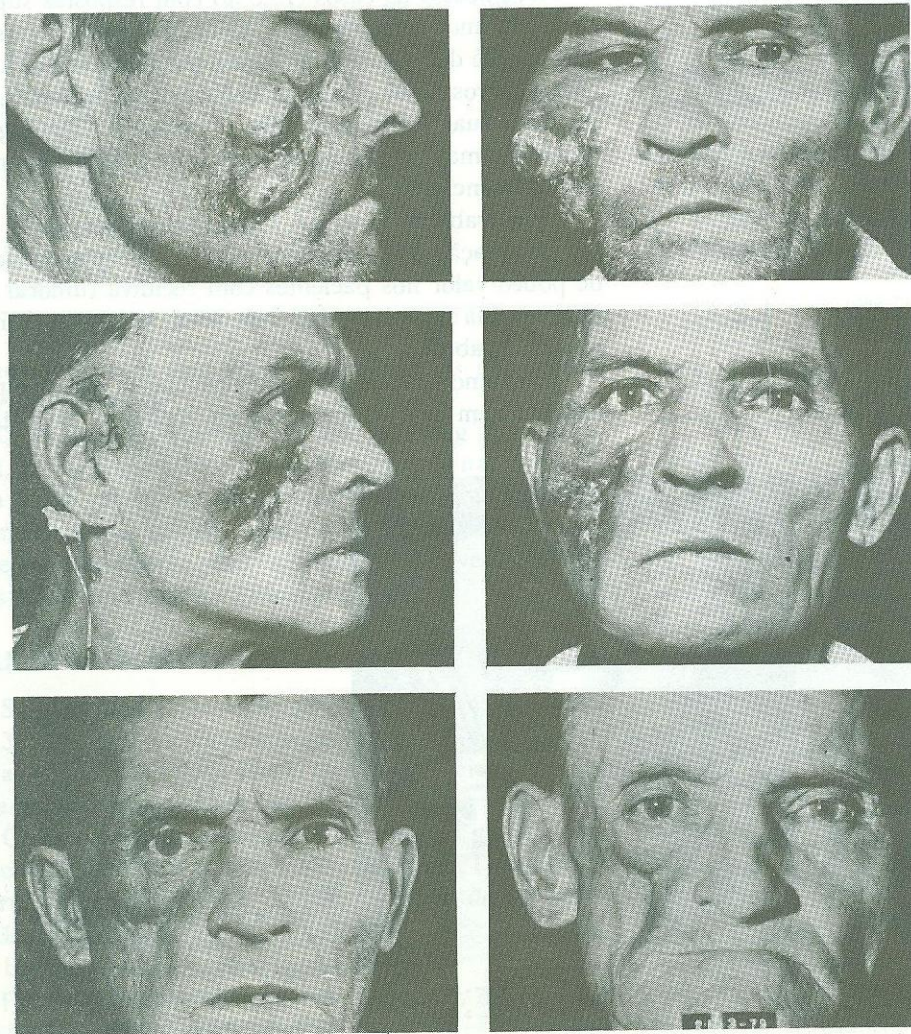


Fig. 3 — Resultado obtido pela infusão intra-arterial contínua de antimetabólito, com 5-fluorouracil durante dois meses e associado à radioterapia. Sobrevida de 13 anos.

(11,5%) de 26 casos ficaram assintomáticos por mais de 5 anos. Entre nós, Rapoport e cols.⁽⁴⁰⁾ são do mesmo parecer.

O agente que melhor propiciou resultados, potencializando a radioterapia, foi o 5-fluorouracil, associado a qualquer dos agentes já mencionados.

Nos retinoblastomas, o melhor agente foi o TEM, confirmando os resultados obtidos por Reese e cols.⁽⁴⁴⁾. Nos rhabdomyosarcomas, a actinomicina.

Concluindo, 9 de 87 casos tratados pela QTIA e radioterapia ficaram assintomáticos por mais de 5 anos, representando (10,3%). Os tipos histológicos envolvidos nestes casos foram: carcinomas espinocelulares, 5; adenocarcinoma, 1; retinoblastoma, 1; melanoma, 1; e hemangiopericitoma, 1.

Os dados observados nos quadros 3 e 4 mostram praticamente índices percentuais de resposta à terapêutica similares aos observados na literatura da década de 1970,

SUMMARY

The author presents a study of 198 patients, $T_3 - T_4$, $N_1 - N_2$ or N_3 head and neck tumors treated by continuous intra-arterial infusion chemotherapy with or without radiotherapy from 1961 through 1983. 161 were

porém diferem para melhor quanto à duração, principalmente em termos de sobrevida a 5 anos, como se pode verificar em Mitchell e col.⁽³⁵⁾, Leone e col.⁽³¹⁾, DeConti e col.⁽¹²⁾, apenas com o uso de methotrexate; Panettiere e col.⁽⁴³⁾ e Lehane⁽³⁰⁾, com a cisplatinum, nas associações com vincristina, bleomicina e methotrexate (VBM)^(17,30), nas associações com cisplatinum, oncovin e bleomicina (COB)^(17,30) e deste último associado à adriblastina (CABO)^(17,30), em citações de diversos autores, com táticas múltiplas.

Os resultados de nossos estudos e os obtidos na literatura não são comparáveis em função da metodologia e parâmetros diferentes. Há no entanto que se ponderar a alto custo financeiro que envolve os métodos de infusão intra-arterial, em relação aos de infusão endovenosa, e o pequeno impacto que ambos os métodos oferecem à sobrevida dos pacientes.

evaluable patients. The drugs used were: 5-Fluorouracil, Methotrexate with Leucovorin rescue, Bleomycin, Mitomycin, Adriamycin, Actinomycin, Thiotepa and TEM. The better result were seen in tumors of maxillary sinus 3/26 (11,5%); the follow up shown 9/87 (10,3%) patients alive for as long as 5 years with the association intra-arterial chemotherapy plus radiotherapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARIEL, M.L. — Intra-arterial infusion and perfusion chemotherapy for metastatic cancer to the brain. *Am. J. Surg.* 102: 647-650, 1961.
2. ATKINS, A.L.; GREGG, H.C. & HYMAN, G.A. — Clinical appraisal of cyclophosphamide in malignant neoplasm. *Cancer* 15: 1.076-1.080, 1962.
3. BURCHENAL, J.H.; CREMER, M.A.; WILLIAMS, B.S. & ARMSTRONG, R.A. — Sterilization of leukemic cells in vivo and in vitro. *Cancer Res.* II: 700-705, 1951.
4. CACHIN, Y. & RICHARD, D.J. — In: MATHE, G. — *Chimiotherapie des cancers*. 2ª ed., L'Expansion, 1966.
5. CAPPELLANO, R. & PEREIRA, A.R.C. — Método prático para infusão intra-arterial contínua. *Rev. Bras. Cir.* 45: 53-55, 1963.
6. CAPPELLANO, R. — Técnica de infusão intra-arterial contínua de quimioterápicos para tratamento das neoplasias malignas da cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cir.* 46: 405-410, 1963.
7. CAPPELLANO, R. — A ciclofosfamida no tratamento dos tumores da cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cir.* 48: 375-389, 1964.
8. CAPPELLANO, R. — Resultados do tratamento quimioterápico antitumoral nas neoplasias malignas localmente avançadas da cabeça por infusão intra-arterial contínua. *Rev. Ass. Med. Bras.* 19: 479-490, 1973.
9. CAPPELLANO, R. — Quimioterapia antitumoral intra-arterial nos tumores metastáticos intra-cranianos. *Rev. Ass. Med. Bras.* 20: 450-452, 1974.
10. CAPPELLANO, R. & CINTRA, R.A. — Quimioterapia antitumoral intra-arterial contínua no tratamento dos tumores da rinofaringe com invasão da base do crânio: associação com a radioterapia. *Rev. Ass. Med. Bras.* 21: 131-132, 1974.
11. COLE, W.H. — *Chemotherapy of cancer*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1970.
12. DeCONTI, R.C. & SHOENFELD, D.A. — A randomized prospective comparison of intermittent methotrexate, methotrexate with leucovorin, and a methotrexate combination in head and neck cancer. *Cancer* 48: 1.061-1.072, 1981.
13. DUFF, J.K.; SULLIVAN, R.D.; MILLER, E. & CLIFFORD, P. — Antimetabolite-metabolite cancer chemotherapy using continuous intra-arterial methotrexate with intermittent intra-muscular citrovorum factor: method of therapy. *Cancer* 14: 744-752, 1961.

14. ENGESET, A.; BRENNHOVID, I.; STOVNER, J. — Intra-arterial infusions in cancer chemotherapy: a technique for testing drug distribution. *Lancet* II: 1.382-1.383, 1962.
15. ESPINER, H.J.; VOLWELES, K.D.J. & WALKER, R.M. — Cancer chemotherapy by intra-arterial infusion: a preliminary reports concerning tumors of head and neck. *Lancet* I: 177-184, 1962.
16. ESTEVEZ, A.R. — Grupo Cooperativo de Quimioterapia Antineoplásica de Buenos Aires (República Argentina): bloqueo quimioterápico sucessivo, sincronico, funcional sobre una población celular neoplásica. *Rev. Lat. Am. Quimioter. Antineopls.* 2: 17-112, 1969.
17. FUNES, H.C. & ROSENCNEIG, M. — New approaches in cancer therapy. s.l.p., Raven Press, 1982 (monograph series of E.O.R. T.C.).
18. GELLHORN, A. — Necessary criteria for the comparative evaluation of alkylants agents in clinical cancer chemotherapy. *N. York Acad. Science* 68: 891-898, 1959.
19. COLOMB, F.M.; HALL, A.B.; COX, K.R., SHETLIN, G.F.; GUMBERT, S.L. & WRIGHT, J.C. — A simplified technic for regional perfusion of head and neck. *Am. J. Surg.* 102: 839-846, 1961.
20. HALL, B.E. & GOOD, J.W. — Treatment for advance cancer with 5-fluorouracil, used alone and in combination with irradiation incidence and duration of remission and survival: time data in 223 patients. *Cancer Chemother. Rep.* 16: 369-386, 1962.
21. HATIBOGLU, L.; MIHICH, E.; MOORE, G.E. & NICHOS, C. A. — Use of sodium thiosulfate as a neutralising agent during regional administration of nitrogen mustard: an experimental study. *Am. Surg.* 156: 994-1.001, 1962.
22. HELMAN, P.; SEARLY, R.; MALHERBE, E. & ANDERSON, J. — Intra-arterial cytotoxic therapy and X Ray therapy for cancer of the head and neck. *Lancet* I: 128-130, 1965.
23. HYMAN, G. & REESE, A.B. — Combination therapy of retinoblastoma with triethylenemelanine and radiotherapy. *JAMA* 162: 1.368-1.373, 1956.
24. ISHIKAWA, T.; TSUBAKI, S. & HIROKAWA, I. — A statistical study on side effect of bleomycin. *Japan Cancer Ther.* 4: 29-34, 1969.
25. KARNOFSKY, D.A. — Cancer chemotherapeutic agents. *Cancer* 14: 67-72, 1964.
26. KLOPP, C.T. & BATEMAN, J.C. — Some aspects of clinical use of nitrogen mustard. *Adv. Cancer Res.* 2: 255-279, 1954.
27. KLOPP, C.T.; ALFORD, T.C.; BATEMAN, J.; BERRY, G.N. & WINSHIP, T. — Fractioned intra-arterial cancer chemotherapy with methyl-bis-amine hydrochloride: a preliminary report. *Ann. Surg.* 132: 811-832, 1950.
28. KLOPP, C.T.; SMITH, D.F. & ALFORD, L.C. — Palliation archived in carcinoma of the head and neck with intra-arterial chemotherapy. *Am. J. Surg.* 102: 830-834, 1961.
29. LACHAPÉLE, H.; LAGARDE, C. & HUGHES, A. *In: MATHE, G. — Chimiotherapie des cancers.* 2ª ed., s.l.p., L'Expansion, 1966.
30. LEHANE, D.E. — Head and neck cancer: the current approach to diagnosis and treatment. Bristol Laboratories Division, Bristol Meyers, 1982.
31. LEONE, L.A.; APBALA, M.M. & REGE, V.B. — Treatment of carcinoma of the head and neck with intravenous methotrexate. *Cancer* 21: 828-837, 1968.
32. MAHALEY, M.S. & WOODHALL, B. — The effect to anticancer agents on nervous tissue. *Cancer Chemother. Rep.* 16: 543-544, 1962.
33. MARTIN, D.S. & FUGMANN, R.A. — Clinical implications of response. *Ann. Surg.* 151: 97-100, 1960.
34. MEDELSON, M.L.: *Apud* Watkins e Sullivan.
35. MITCHELL, M.S.; WAWRO, N.W. & DeCONTI, R.C. — Effectiveness on high-dose infusions of methotrexate followed by leucovorin in carcinoma of head and neck. *Cancer Res.* 28: 1.088-1.094, 1968.
36. NAHUM, A.M. — Limitations imposed by head and neck vasculature in regional chemotherapy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 166: 539-546, 1963.
37. NERVI, C.; ARCANGELI, G.; CASALE, C.; CORTESE, M.; GUANADAGNI, A. & PENNA, V.L. — A reappraisal of intra-arterial chemotherapy. *Cancer* 26: 577-582, 1970.
38. NISSEN-MEYER, R. & HOST, H. — A comparison between the hematological side effects of cyclophosphamide and nitrogen mustard. *Cancer Chemother. Rep.* 9: 51-55, 1960.
39. OETTGEN, A.F. — Regional antimetabolite infusion. *East Afr. Med. J.* 38: 493-500, 1961.
40. RAPOPORT, A. & ANDRADE SOBRINHO, J. — Quimioterapia intra-arterial como arma terapêutica do câncer dos seios paranasais. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 38: 175-176, 1972.
41. RAPOPORT, A.; ANDRADE SOBRINHO, J.; SERSON, D. & NUNES, J.E.O. — The value of 131 I labeled albumin macroaggregate in the localization of intra-arterial chemotherapy for the treatment of advanced cancer of the head and neck. *Tumori* 60: 355-389, 1974.
42. RAPOPORT, A.; ANDRADE SOBRINHO, J. & MOTTA, N.W. — A quimioterapia intra-arterial no tratamento das neoplasias malignas da cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cir. Cab. Pes.* 2: 57-80, 1975.
43. PANETTIERI, F.J.; LEHANE, D.; FLECHER, W.S. — Cisplatinum therapy of previous treated head and neck cancer: the Southeast Oncology Group's two dose per month outpatient regimen. *Med. Pediatr. Oncol.* 8: 221-225, 1980.
44. REESE, A.B.; HYLMAN, G.A.; MERIAN Jr., G.R.; FORREST, A.W. & KLIGERMAN, M.M. — Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelanine. *Arch. Ophthalmol.* 53: 505-513, 1955.
45. ROGERS, L.S. — Cancer chemotherapy by continuous intra-arterial infusion. *Cancer* 17: 1.365-1.380, 1964.
46. SCHLOSSER, J.V.; RYAN, R.F. & KLEMENTZ, E.T. — The combined use of roentgen therapy and intra-arterial nitrogen mustard. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 3: 266-268, 1961.
47. SOLOMON, J.; ALEXANDRE, M. & STEINFELD, J.L. — Cyclophosphamide: a clinical study. *JAMA* 183: 165-170, 1963.
48. SOLLMAN, T.A. — Manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. 7ª ed., Philadelphia, W. B. Saunders, 1948.
49. SULLIVAN, R.D.; JONES Jr., R.; SHNABEL Jr., T.G. & SHOREY, J.M.C. — The treatment of human cancer with intra-arterial nitrogen mustard (methyl-bis 2-chloroethyl amine hydrochloride) utilising a simplified catheter technique. *Cancer* 6: 121-134, 1953.

50. SULLIVAN, R.D.; MILLER, E. & SIKES, M.P. — Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy; effects of intra-arterial methotrexate-intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer. *Cancer* 12: 1.248-1.253, 1959.
51. SULLIVAN, R.D.; DUFF, J.J.; DANSEEL, R. & BURCHENAL, J.H. — Continuous infusion cancer chemotherapy in humans; effects of therapy with intra-arterial methotrexate plus intermittent intramuscular factor. *Cancer Chemother. Rep.* 10: 39-44, 1960.
52. SULLIVAN, R.D. — Continuous arterial infusion cancer chemotherapy. *Surg. Clin. N. Am.* 42: 365-387, 1962.
53. SULLIVAN, R.D. — Arterial infusion cancer therapy. Boston, Lahey Clinic Foundation, 1963.
54. SULLIVAN, R.D.; OBERFIELD, R.A. & OJIMA, Y. — The re-evaluation of methotrexate as an anticancer drug. Boston, Lahey Clinic Foundation, 1966.
55. TARR, N. — Intra-arterial infusion of tumors with 5-fluorouracil. *Cancer Chemother. Rep.* 16: 515-518, 1962.
56. TESTUT, L. — *Traité d'anatomie humaine*. 6ª ed., Paris, Octave Doint et Fils, 1911. p. 138, t. 10.
57. TESTUT, L. & JACOB, O. — *Tratado de anatomia topográfica con aplicaciones medico-cirurgicas*. 8ª ed., Barcelona, Salvat, 1952. p. 731.
58. U.I.C.C. (União Internacional Contra o Câncer) — *Classificação de tumores malignos*, T.N.M., Genebra, 1968. (Publicada pelo Serviço Nacional de Câncer, Brasil, 1971).
59. WATSON, J.D. & CRICK, F.H. — Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose acids. *Gazeta Sanitária* 5: 3-32, 1963.
60. WATKINS, E. & SULLIVAN, R.D. — Cancer chemotherapy by prolonged arterial infusion. *Surg. Gynecol. Obstet.* 118: 3-19, 1964.