

# NOVOS ASPECTOS CLÍNICOS EXPERIMENTAIS COM UM DERIVADO FENÓLICO NA QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

TRABALHO APRESENTADO AO VII CONGRESSO INTERNACIONAL  
DE CÂNCER EM LONDRES

DR. SÉRGIO LIMA DE BARROS AZEVEDO \*

A quimioterapia do Câncer, reveste-se hoje de tal importância, que os países onde a pesquisa atingiu o mais alto grau de aperfeiçoamento, como os Estados Unidos, a Rússia, o Japão, a Inglaterra, etc., organizaram a este respeito, um verdadeiro programa nacional.

No Brasil, somente de poucos anos para cá é que estudos dessa natureza, assim mesmo, de ordem individual, começaram a ser postos em prática, devendo tomar agora grande desenvolvimento com a recente inauguração, no Instituto de Câncer do Serviço Nacional de Câncer, de um Departamento de Pesquisas, no qual a seção de quimioterapia se acha intimamente associada às seções de Patologia Experimental, Bioquímica, Química Orgânica, Clínica Experimental, "screening", Cultura de Tecidos, etc.

Apesar de todos os progressos da pesquisa de base, devemos confessar que ainda existe certo grau de empirismo quanto à avaliação das curas químicas,

mas isto não invalida um método que pelos seus crescentes progressos, estamos certo, virá solucionar um dos problemas biológicos mais angustiantes para a humanidade.

O presente trabalho é baseado quase exclusivamente numa longa experimentação humana, dado o fato de que o "screening-test" nos animais não se aplica exatamente à natureza, à evolução e às peculiares condições dos tumores do homem.

Assim é que vamos aqui focalizar estudos clínicos experimentais em torno de uma substância antineoplásica, a qual foi objeto de uma nota prévia por nós apresentada ao VI Congresso Internacional de Câncer, realizado em São Paulo.

Trata-se de um *derivado fenólico* (di-oxi-di-cloro-di-fe-nil-oxi-acetato de sódio) (*Néocitol*) cuja tolerância pelo organismo é ótima.

Basta dizer que a dose máxima por quilo, no camundongo, é de 250 mg., o que representa para o homem a possibi-

\* Chefe do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer.

lidade de administrar-se, de uma só vez, a dose de 15 g. Ao lado de sua *atoxicidade*, não deprime a medula óssea, pois o seu mecanismo de ação, ainda em estudo, parece ser diverso de outras substâncias citoestáticas.

As numerosas observações clínicas com êste derivado fenólico por nós levadas a efeito, principalmente no Instituto de Câncer do Brasil, em doentes já fora de quaisquer possibilidades terapêuticas pelas irradiações e pela cirurgia, mostram que os melhores resultados terapêuticos podem ser obtidos nos blastomas epidermóides especialmente os de tipo histológico indiferenciado, com localização na pele, na boca, nas amígdalas, no esôfago, na laringe, no pulmão, no colo do útero.

Êstes efeitos terapêuticos, fazem-se sentir numa porcentagem média de 70% dos casos tratados, sobre:

a) *Dôres*, que diminuem acentuadamente ou desaparecem, dispensando, muita vez, o uso de entorpecentes.

b) *Estado geral*, que melhora rapidamente com o aumento de peso, de forças, e do apetite.

c) *Tumores*, que diminuem de volume e apresentam maior limpeza em suas formas ulceradas.

Resultados paliativos também podem ser ainda obtidos nos adenocarcinomas avançados da mama, do corpo uterino, das vias digestivas e da próstata.

De particular importância é a ação seletiva de novo derivado fenólico sobre certos tumores da boca de origem salivar e do pâncreas, cuja semelhança de estrutura é notória.

Se bem que nossa casuística a respeito seja bem diminuta dada a raridade desses tumores, não deixam de apre-

sentar o maior interesse estas observações que mostram, mesmo em casos bastante adiantados, desaparecimento quase completo dos sintomas subjetivos e objetivos da doença, paralização do mal e maior sobrevida, com aparência de cura clínica.

Outro fato de interesse é a maior radiosensibilidade dos tumores malignos, quando os doentes submetidos às irradiações são concomitantemente tratados pelo derivado fenólico, máxime nos casos de blastomas do pulmão.

O novo derivado fenólico possui ainda apreciável ação citofilática nas ulcerações inespecíficas mesmo naquelas resultantes de carcinomas já extirpados pela cirurgia e que não cicatrizam com os meios terapêuticos conhecidos, inclusive o enxerto de tecidos. Esta ação altamente cicatrizante e reparadora tissular é encontrada particularmente nas radio-dermites e radio-necroses, resistentes a outros tratamentos.

Do nosso arquivo, destacamos como muito elucidativos, os seguintes casos submetidos à ação do nosso derivado fenólico:

—x—

#### BLASTOMA DA LÍNGUA — (de origem salivar)

V. G. 55 anos, fem., preta, casada. Registrada sob nº 32.445 em 12 de janeiro de 1955 no Instituto de Câncer.

Sintomas anteriores — Dificuldade na fonação e rouquidão. Tumor duro e volumoso da língua, ocupando toda hemibase e estendendo-se da fossa epiglótica até 1/3 médio do órgão.

Biópsia: "Carcinoma epidermóide de origem salivar" (Fig. 1).

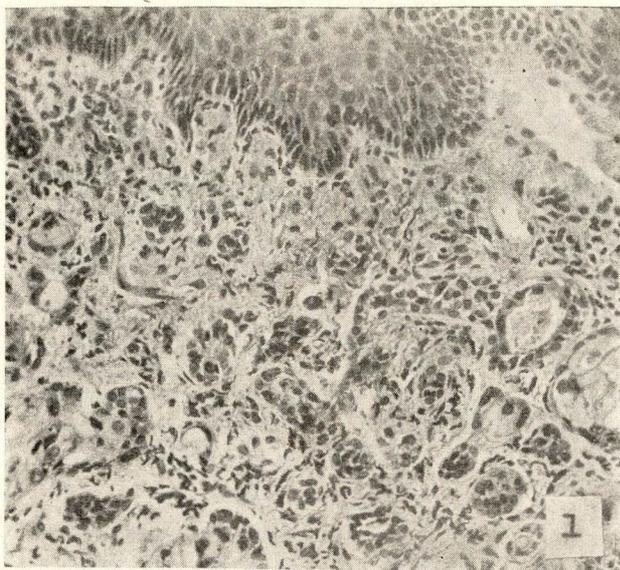


Fig. nº 1 — V. G. — Microfotografia de corte do blastoma da língua (Adeno-carcinoma de origem salivar). Antes do tratamento pelo derivado fenólico

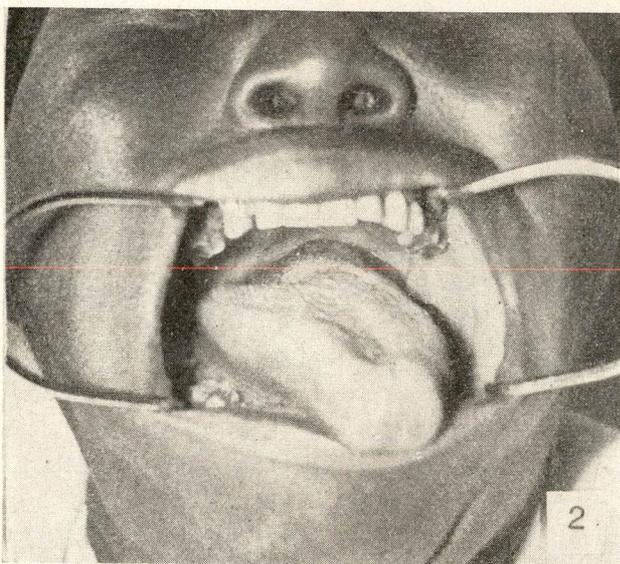


Fig. nº 2 — V. G. — Blastoma da língua. Antes do tratamento pelo derivado fenólico

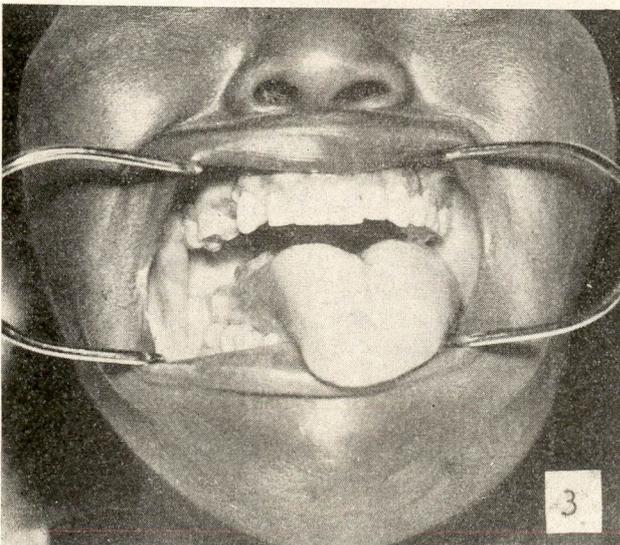


Fig. nº 3 — V. G. — Blastoma da língua. Após tratamento pelo derivado fenólico. (Regressão da lesão). 2½ anos de cura clínica

Considerado fora de possibilidade terapêutica pela cirurgia e pela radioterapia (Fig. 2).

Enviado a tratamento pelo derivado fenólico em 26.6.1956. Após 8 dias de injeção entranvenosa, um exame praticado na seção de otorrino, revelou "ótimo estado geral e local" — lesão cicatrizada; empastamento da hemi-língua na altura de 1/3 médio com o posterior, mobilidade da língua quase normal e fonação muito melhorada (Fig. 3).

Tem feito de então para cá várias séries do derivado fenólico por via endovenosa para a consolidação da cura, que é controlada periodicamente.

Já recebeu cerca de 300 injeções e o último exame de controle feito a 16.6.1958, mostra ótimas condições locais e gerais, desde 2 anos e meio.

—x—

#### BLASTOMA DO REBÔRDO GENGIVAL INFERIOR DIREITO — (de origem salivar)

G. F. 36 anos, parda, solteira. Registro nº 38.063 em 5 de junho de 1956 no Instituto de Câncer.

*Sintomas* — Pequeno tumor na região do 3º molar inferior direito, móvel, sensível à pressão, de 1,5 cm de diâmetro com dores e otalgia.

*Biópsia*: "Carcinoma de origem salivar tipo muco-epidermóide" (Fig. 4).

*Estudo radiológico da mandíbula*: "lesão osteolítica da face supero-externa da apófise alveolar, na altura do 3º grosso do bordo anterior do ramo ascendente (Fig. 5).

Considerando a cirurgia, no caso, um tanto mutilante, foi a paciente encami-

nhada ao tratamento pelo derivado fenólico em 5.7.1956.

Em 12.7.1956, uma semana após, a lesão do rebôrdo gengival achava-se em franca cicatrização, não se queixando mais a doente de dores.

Em 19.7.1956, a lesão estava praticamente cicatrizada.

Em 25.10.1956, tendo recebido 35 injeções endovenosas, o exame radiológico já mostrava "redução apreciável da zona de osteólise" e finalmente em 1.2.1957, novo exame radiológico, confirmado em 16.6.1958, evidencia a "restitutio ad integro" da referida sessão óssea (Fig. 6) sendo ótimas as condições locais e gerais da paciente, há cerca portanto de 2½ anos, do início do tratamento.

—x—

#### BLASTOMA DO PÂNCREAS

I. A. O., branca, brasileira, casada, 55 anos. Registrada sob o nº 6.834 em 26.7.1955, na Casa de Saúde São Miguel, sob a direção do Professor Fernando Paulino.

*Antecedentes e Sintomas* — Há 5 anos, tumoração no flanco esquerdo do tamanho de uma laranja, indolor e que vinha aumentando progressivamente de volume. Paralelamente: perturbações vagas digestivas, anorexia, náuseas, vômitos, dores na região lombar e sacra esquerda com perda de 5 quilos nos últimos meses.

O Diagnóstico pré-operatório foi "tumor retro-peritoneal do plano E".

*Diagnóstico operatório*: tumor peritoneal originado da cauda do pâncreas, apresentando-se bosselado, biloculado, duro, encapsulado, fazendo corpo com a cauda do pâncreas.

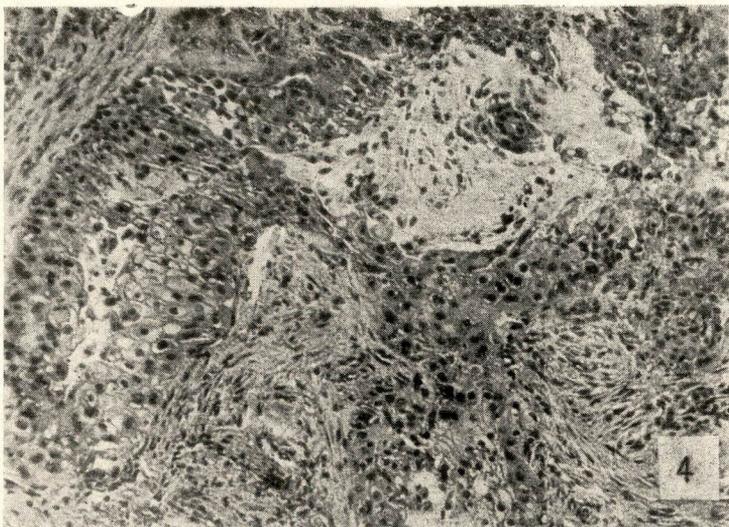


Fig. nº 4 — G.F. — Microfotografia de corte do blastoma da mandíbula (Carcinoma de origem salivar do tipo muco-epidermoide). Antes do tratamento pelo derivado fenólico

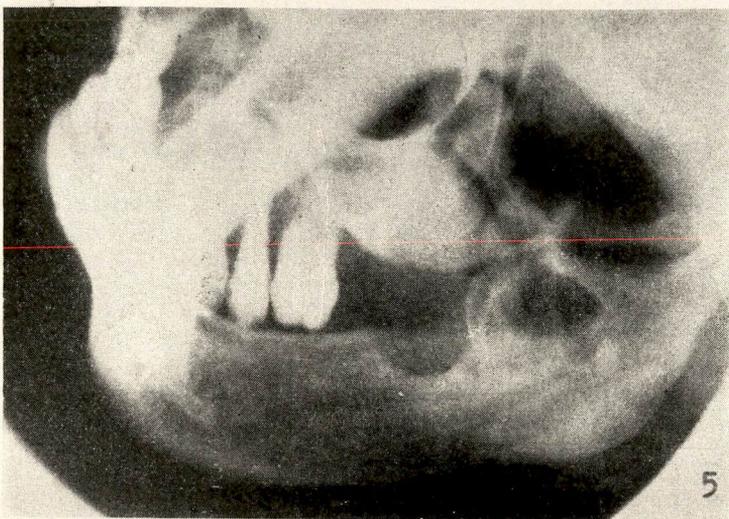


Fig. nº 5 — G. F. Radiografia do blastoma da mandíbula, mostrando osteólise. Antes do tratamento pelo derivado fenólico

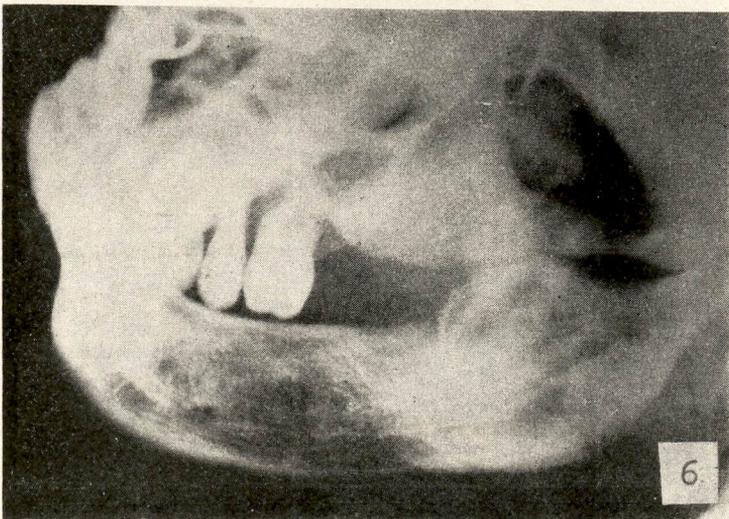


Fig. nº 6 — G. F. — Radiografia do blastoma da mandíbula, mostrando a regeneração da lesão óssea. Após tratamento pelo derivado fenólico. 2½ anos de cura clínica

A intervenção cirúrgica constou de "esplenectomia e pancreatectomia da sauda, com exeresse do tumor.

Diagnóstico histo-patológico: Adeno-carcinoma gr. 3 do pâncreas, com metástases ganglionares (Fig. 7).

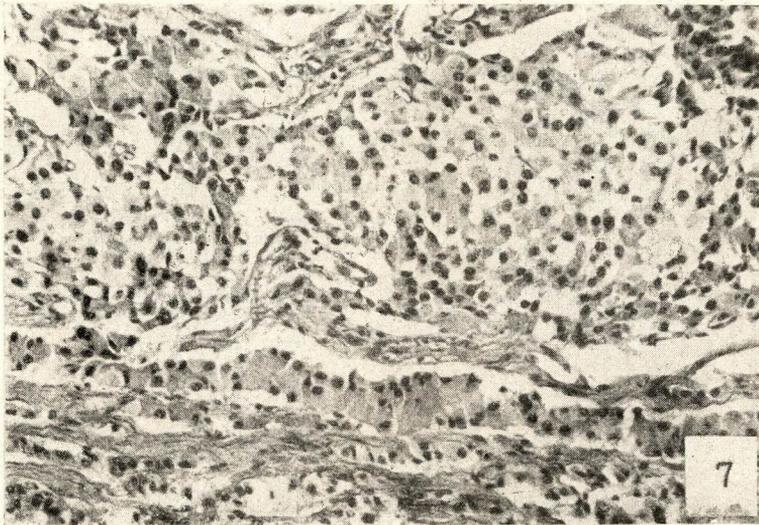


Fig. nº 7 — I.A.O. — Microfotografia de tumor primitivo do pâncreas, mostrando "áreas indiferenciadas de adeno-carcinoma". Em tratamento pelo derivado fenólico. Sobrevida sem sofrimento de 3 anos.

Alta em 24.8.1955. Desde esta data até hoje, 16.6.1958, há portanto cerca de 3 anos, tem sido submetida a tratamento pelo derivado fenólico por via endovenosa, quase sem interrupção, encontrando-se em ótimas condições de saúde, não revelando o exame qualquer sinal de recidiva ou de metástase.

—x—

#### BLASTOMA DO PULMÃO — (Tumor de Pancoast)

C. C., 51 anos, branco, masculino, casado.

Sintomas — Em 1.5.1954 apresentava um tumor no ápice do pulmão direito em que predominava, desde 6 meses atrás, um síndrome altamente doloroso na região escapular direita e resistente aos entorpecentes. Havia ainda parestesias

no membro superior direito e outras perturbações da inervação simpática.

Exame Radiológico: P. D. — Presença de velamento homogêneo na vértice do hemitórax por condensação que ocupa o ápice do pulmão. Destruição da extremidade interna da 3ª costela. (Fig. 8).

Considerado o caso inoperável, foi submetido às primeiras irradiações, continuando entretanto desesperadoras as dores.

A pedido do Dr. Antonio Pinto Vieira, radioterapeuta e atual Diretor do Instituto de Câncer, começamos a fazer concomitantemente as injeções do derivado fenólico, tendo dentro de 15 dias cessado completamente a síndrome dolorosa que tanto atormentava o doente.

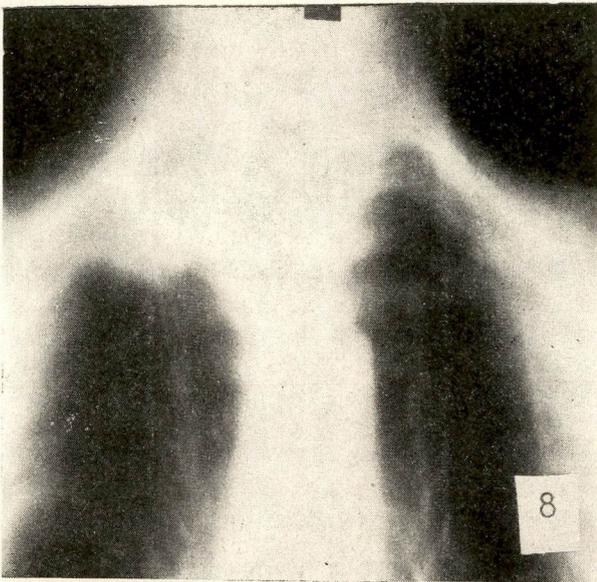


Fig. nº 8 — C. C. — Blastoma do ápice do pulmão direito (síndrome de Pancoast). Radiografia antes do tratamento.

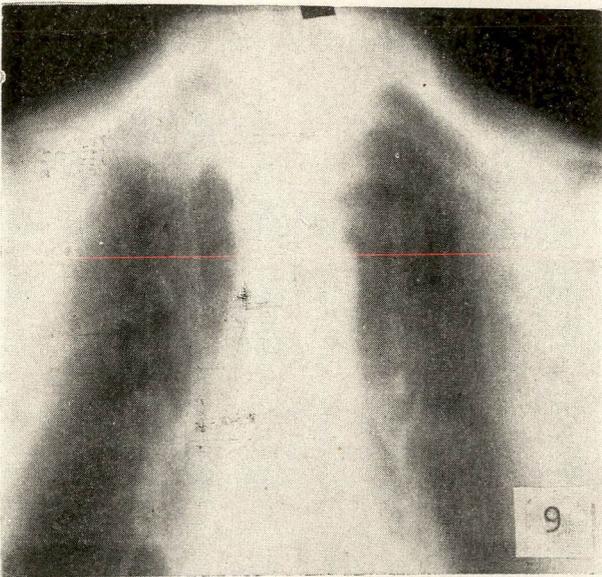


Fig. nº 9 — C. C. Blastoma do ápice do pulmão direito (síndrome de Pancoast). Radiografia após tratamento



Fig. nº 10 — C. C. — Microfotografia da peça cirúrgica do blastoma do pulmão, mostrando áreas extensas de esclerose e destruição de células neoplásicas após tratamento pelo derivado fenólico associado à radioterapia

Em 9.6.1954 teve alta das irradiações num total de 4.608 r. em superfície, no campo posterior, tendo recebido 4.565 r.

Continuou com o nosso tratamento por via endovenosa até 20.9.1954, tendo recebido cerca de 80 injeções.

Nessa ocasião, apresentando ótimas condições gerais, submeteu-se a novas radiografias que revelaram grande redução do tumor do ápice e regeneração da lesão do arco costal (Fig. 9).

Voltando então ao seu primeiro médico, Dr. Jesse Teixeira (que 6 meses antes rejeitara o caso como inoperável) foi pelo mesmo considerado operável, tais as melhoras apresentadas.

A intervenção em 23.9.1954, consistiu em lobectomia e ressecção de três costelas.

Infelizmente, o doente faleceu de um acidente de transfusão sanguínea (Fibrinolise) após o ato operatório.

De real interesse no caso é o laudo histo-patológico da peça cirúrgica feito pelo Dr. De Paola, patologista do Hospital dos Servidores e que demonstra a existência de extensa área de tecido conjuntivo fibroso englobando agrupamento de células neoplásicas, cuja maioria exhibe francos sinais de lise, representado pela perda de afinidade corante, vacuolização citoplasmática grosseira, picnose, cariorexe e perda dos limites celulares (Fig. 10).

—x—

#### METASTASE PLEURAL — (Secundária à blastoma da mama)

B. S. P., 72 anos, branca, viúva.

Antecedentes — Mastectomia (Halstead) por adeno-carcinoma da mama em 1953.

Sintomas atuais — Em 1.4.57 dores torácicas no hemitórax esquerdo, tosse, dispnéa e febre.

Submetida a uma punção pleural na Casa de Saúde São Miguel: líquido hemorrágico com presença de células neoplásicas (4.4.1957).

Em 6.4.1957 iniciou tratamento exclusivo pelo derivado fenólico, por via endovenosa, tendo rapidamente desaparecido todos os sintomas como dores, dispnéa e febre.

A êste respeito são eloquentes as radiografias tiradas antes do tratamento (fig. 11) e após 1 mês, num total de 30 injeções (Fig. 12).

Esta doente passou muito bem durante 6 meses, findo os quais faleceu de uma recidiva.

—x—

#### RADIONECROSE DAS REGIÕES PLANTARES

M. F. A., 37 anos, fem., branca, viúva. Registrada sob o nº 31.847 em 6.11.1954 no Instituto de Câncer.

Antecedentes — Submeteu-se a numerosas e intempestivas aplicações de Raios X nas regiões plantares por apresentar nas mesmas, lesões eczematosas.

Como consequência foi acometida de reação inflamatória violenta nas regiões plantares, dor insuportável e flictenas.

Fêz diversos tratamentos sem resultado.

Ao exame: extensa ulceração de toda região plantar de ambos os pés, com áreas de necrose, focos de supuração e telangiectasia em alguns pontos.

Em 13.12.1954 foi submetida, somente no pé direito, a uma intervenção plástica reparadora, tendo iniciado ao

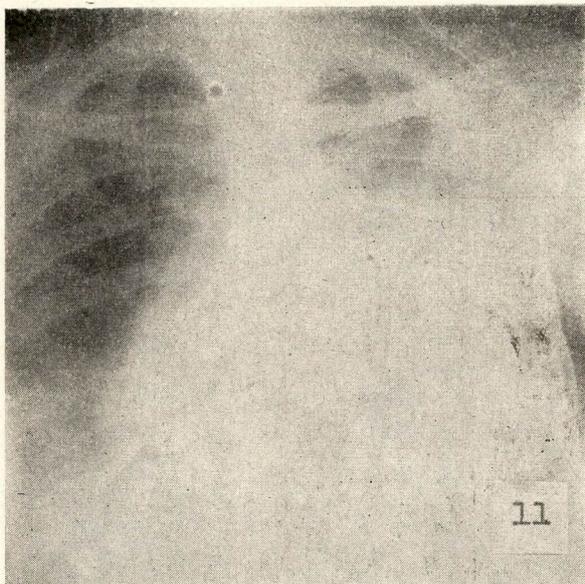


Fig. nº 11 — B.L.P. — Radiografia do tórax evidenciando derrame pleural metastásico de adeno-carcinoma da mama. Presença de células neoplásicas no líquido remorrágico retirado por punção. Antes do tratamento pelo derivado fenólico

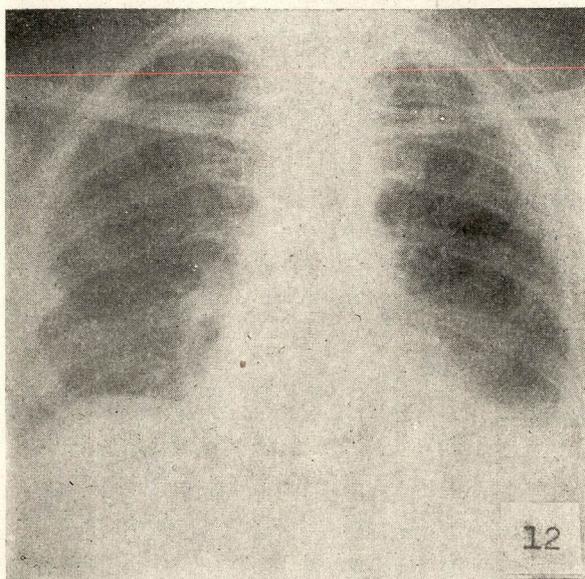


Fig. nº 12 — B. L. P. — Radiografia mostrando reabsorção do derrame pleural metastático. Após tratamento pelo derivado fenólico

mesmo tempo as injeções pelo derivado fenólico, *obtendo-se praticamente no outro pé* esquerdo os mesmos bons resultados terapêuticos com o uso de 50 injeções por via endovenosa, conforme mostram as figs. 13 e 14. respectivamente antes e após tratamento.

#### RADIONECROSE DAS REGIÕES GLÚTEAS

O.M.C. 45 anos, fem., parda, viúva. Registrada sob o nº 37.139 em 14.3.1956 no Instituto de Câncer.

Antecedentes — Procurou o Hospital da Gamboa com o diagnóstico de blasto-



Fig. n° 13 — M.F.A. — Radioneurose da região plantar. Antes do tratamento pelo derivado fenólico

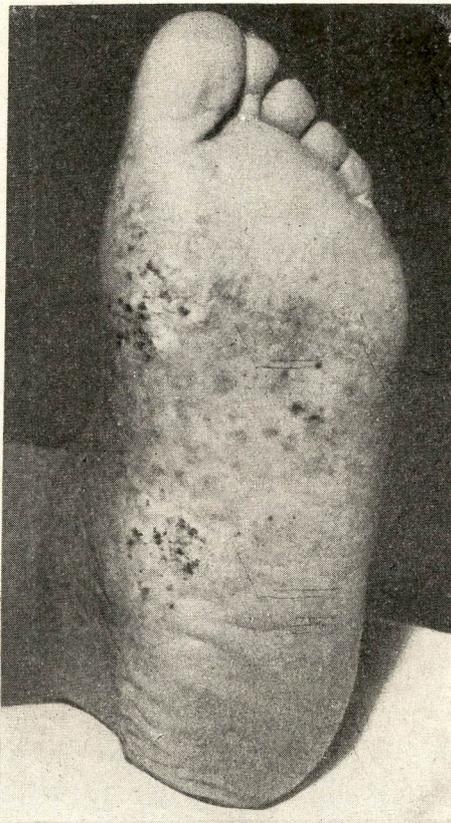


Fig. n° 14 — M. F. A. — Radioneurose da região plantar. Após tratamento pelo derivado fenólico.

ma do colo do útero, tendo sido submetida a uma operação de Wertheim.

O exame histológico da peça cirúrgica, revelou tratar-se de "carcinoma epidermóide diferenciado do colo do útero".

Matriculou-se no Instituto de Câncer com a finalidade de complementar o tratamento cirúrgico pelas irradiações.

Iniciou o tratamento roentgenerápico em 19.3.1956, tendo terminado em 19.4.1956.

Fêz um total de 40 aplicações, durante 28 dias, 220 KV., filtro 1,0 cm, 2 campos anteriores e 2 campos posteriores,

com 3.000 de dose total no tumor e 4.574 de dose max. na pele.

Em 24.5.1956, *cêrca de um mês e dias após o término do tratamento radioterápico, apresentou intensa radioepitelite.*

Em 12.2.57, prosseguia a *radio-necrose*, motivo pelo qual foi internada para intervenção cirúrgica.

Em 28.2.1957 sofreu resecção da área de radio-necrose de ambas as regiões glúteas. *As lesões além de profundas, eram sede de intensa reação inflamatória o que impediu a implantação do enxerto.* Por isso mesmo a área permane-

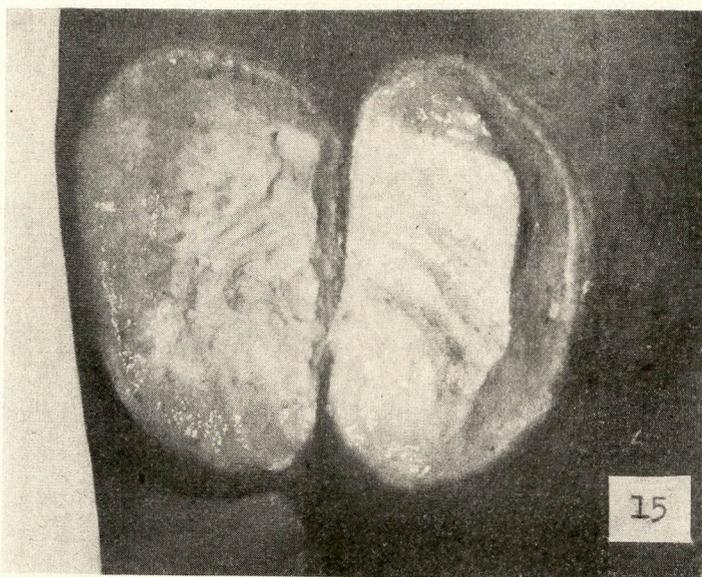


Fig. nº 15 — O.M.C. — Radionecrose das regiões glúteas. Antes do tratamento pelo derivado fenólico

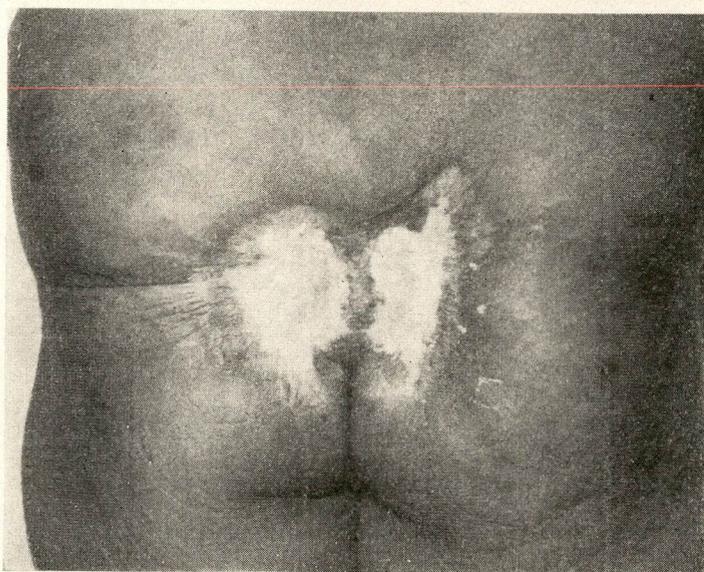


Fig. nº 16 — O.M.C. — Radionecrose das regiões glúteas. Após tratamento pelo derivado fenólico

ceu cruenta, aguardando-se segundo tempo para autoplastia cutânea.

O resultado histo-patológico da peça cirúrgica revelou “processo ulcerado intensamente infectado, com áreas de necrose e degeneração fibrinóide” (Fig. 15).

Em 8.3.1957, continuava a lesão com aspecto necrótico e infectada; ao lado disto acusava dores muito intensas que

obrigavam a doente a ficar imóvel no leito, em decúbito ventral.

*Temperatura alta. Fraqueza geral.*

Nestas condições iniciamos o tratamento pelo derivado fenólico por via endovenosa. Logo às primeiras injeções, as dores começaram a diminuir, dispensando o uso de entorpecentes, a febre entrou em declínio, observando-se maior limpeza nos curativos.

Com cêrca de 2 meses de tratamento as lesões encontravam-se em franca cicatrização a doente com o estado geral recuperado podia locomover-se, tendo alta a 27 de junho de 1957, com reparação praticamente completa da radiodermite (fig. 16) e que se mantém até a data do último exame de contrôle (16.6.1958).

—x—

#### ULCERAÇÃO INESPECÍFICA DA PERNA

(Secundária à carcinoma espino-celular já operado)

M.G.S., 36 anos, fem., preta, casada. Registrada sob o nº 40.684 em 26 de janeiro de 1957 no Instituto de Câncer.

*Antecedentes* — Apresentava há mais de 2 anos, no 1/3 inferior da região posterior da perna esquerda, uma ulceração que tem aumentado progressivamente de volume. Intensas dores locais, tendo feito diversos tratamentos sem resultado.

*Ao exame:* pequena ulceração de conformação quadrangular, vegetante, bordos bem delimitados, superfície com aspecto granulomatoso, avermelhado. Ausência de gânglios palpáveis.

A biópsia da lesão, revelou “carcinoma espino-celular diferenciado”.

Em 7.3.1957 submeteu-se a doente à extirpação cirúrgica do tumor.

Em 15.4.1957 continuando cruenta a lesão, foi enviada para tratamento pelo novo derivado fenólico, conseguindo-se rápida cicatrização da úlcera.

Durante todo o período de tratamento foram praticadas duas biópsias que evidenciaram, “processo inflamatório ulcerado e inespecífico”.

Em 17.7.1957 terminou a série de 60 injeções.

A última biópsia feita em 26.2.58 revelou “hiperplasia epitelial com hiperkeratose. Ausência de malignidade”, continuando a lesão perfeitamente cicatrizada.