

QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER *

DR. SÉRGIO DE BARROS AZEVEDO **

Tendo sido distinguido pelos ilustres organizadores do VI Congresso Internacional de Câncer, com a honrosa incumbência de apresentar a esta douta Assembléia, minha experiência pessoal acêrca do tema "*Quimioterapia do Câncer*", tenho preliminarmente a dizer que neste complexo terreno, todo êle ainda cheio de incógnitas, controvérsias e fatos os mais paradoxais, deveras diminuta é a minha contribuição em face daquela aqui trazida pelo indiscutível valor e rica bagagem científica dos seus autores.

Neste breve relatório, moveu-nos, acima de tudo, a preocupação de transmitir ao médico prático, numa revista geral, as aquisições de maior importância que nestes últimos anos vem se

processando no setôr da quimioterapia do câncer, a qual pelos rumos que vai tomando, está inegavelmente abrindo novas perspectivas a uma terapia, verdadeiramente racional da doença.

O problema do câncer, hoje, não há mais dúvida, é puramente biológico, e é nos meios biológicos ou bioquímicos que devemos finalmente encontrar uma terapêutica mais adequada para o processo canceroso.

As irradiações ionisantes, sob quaisquer formas e a cirurgia, apesar de todos os progressos da técnica, até agora não têm correspondido aos anseios e esperança que o mundo científico nelas depositou.

Naturalmente, enquanto não vier uma solução para o caso, temos que continuar a lançar mão dêsses recursos clássicos, aliás eficientes, quando precoce e oportunamente empregados.

De outro lado, não devemos esquecer ou menosprezar a existência de outros meios, que embora não curati-

(*) Relatório apresentado em Panel, como Tema Oficial, por ocasião do VI Congresso Internacional de Câncer, realizado em São Paulo, em 28 de julho de 1954.

(**) Vice-diretor do Serviço Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — Brasil.

vos, em seu verdadeiro sentido oncológico, podem proporcionar às vítimas do insidioso mal, principalmente em sua fase avançada, certos benefícios.

O erro está em exigir-se do tratamento médico, mais do que este pode oferecer, desprezando, muita vez, as possibilidades de uma melhoria que pode prolongar-se, dando inclusive, a impressão de cura clínica. Como diz SCHLEGEL, por querer demasiado, deixa-se de obter uma melhoria, ou paralização da doença, que pode surgir com mais frequência que se supõe. A propósito, cabem aqui algumas considerações acerca dos métodos empregados para a avaliação da atividade anti-tumorosa de uma determinada substância. São eles de duas ordens: a) empíricos; b) científicos. É claro, que estes últimos, devem ser sempre preferíveis aos primeiros. Como, entretanto, sabemos serem ainda bem movediças, as bases sobre as quais repousam, não podemos desprezar inteiramente aquêles. Como exemplo, aí estão as descobertas da digital, da quinina, da morfina e, recentemente, dos antibióticos. Até mesmo, um certo número de agentes que hoje fazem parte integrante do arsenal anti-canceroso, como as mustardas, os anti-fólicos, os hormônios esteróides, foram, a princípio, usados empiricamente.

O chamado "espectro dos tumores" ou "screening test", cuja finalidade é investigar a ação anti-tumorosa de agentes químicos sobre determinados tipos de tumor animal, é realmente de grande utilidade, pois através dele pode-se determinar o grau de inibição da substância em causa sobre o crescimento geral ou ainda sua interferência

com o crescimento ou integridade de um tecido normal específico.

Do mesmo modo, o estudo das propriedades biológicas de agentes que mostram possibilidades de atuar como carcinogênicos, mutagênicos ou depressores das funções hemo-linfopoiéticas, deve ser levado a consideração, para ulterior experimentação humana.

O valor do "screening-test", todavia é relativo, pois substâncias há, que na experimentação animal, revelam-se muito ativas, mas que transportadas para o homem, falham ou exibem apenas um efeito inibidor parcial; outras vêzes, são demasiado tóxicas em relação a um mínimo efeito terapêutico.

Como muito bem observa GELHORN, em recente artigo sobre a quimioterapia do câncer (*Câncer Research*, Março, 1953) as células do tumor experimental, multiplicam-se rapidamente e a qualquer momento encontram-se em fase de grande atividade proliferativa — de outro lado, a droga é administrada em curto período, sendo que na maioria das vêzes os pontos de referência são os revelados pelo tamanho e o aspecto morfológico, no caso dos tumores sólidos ou a sobrevivência, no caso das leucemias. Em contraste, diz GELHORN, os tumores epiteliais humanos são de crescimento muito lento — somente um número reduzido de células, encontra-se em atividade mitótica; por isso mesmo, no homem, a administração da droga para ser eficiente, deverá ser prolongada, condicionando-se o organismo a suportar um longo período de tolerância. Em relação ainda aos "tests" animais, é do maior interesse o trabalho da Doutora TOOLEN, da Secção de

Pesquisas do *Sloan Kettering*, nas tentativas que vem desenvolvendo, já há alguns anos, em tórno do transplante de tumores humanos em animais, lançando mão de artifícios de técnica, tais como a irradiação prévia dos referidos animais, afim de facilitar, pela detenção da linfocitose, a pega dos enxertos.

Recentemente, empregando também, um tratamento prévio com a cortisona, não só no rato, como no arganás, TOOLEN conseguiu em alta percentagem dêsses animais, uma proliferação ativa do tumor por 12-20 dias.

Finalmente, em se tratando de "tests", não podemos deixar de fazer referências ao *sarcoma de Yoshida*, o qual se acompanhando de *ascite*, propicia neste líquido, o estudo de modificações citológicas induzidas por agentes químicos, cuja ação citológica se deseja verificar.

Feitas estas considerações, vamos pròpriamente entrar no estudo de substâncias, que apresentando possibilidades de ação anti-neoplásica, podem abranger os seguintes "itens":

Toxinoterapia — Hormoterapia — Substâncias radiomiméticas — Antimetabolitos — Inibidores do crescimento vegetal, (tentativas terapêuticas do autor).

TOXINOTERAPIA

A *toxinoterapia* compreende o emprêgo de um certo número de *bactérias*, *protozoários*, *cogumelos* e *virus* que têm sido considerados até agora, de maior ou menor sucesso, na terapia anti-cancerosa.

Produtos bacterianos — durante muitos anos foi objeto de discussão, a

chamada toxina de COLEY, principalmente após a verificação da influência favorável que exerciam certas infecções, como a erisipela, na regressão dos tumores.

Esta vacina, mistura de filtrados de *cocus* e *bacilus prodigiosus*, tendo demonstrado resultados terapêuticos falhos e inconstantes pela impureza e falta de uniformidade das preparações, levou Shear, ùltimamente, a procurar isolar das culturas de um dos seus componentes, o *b. prodigiosus* (*Serratia marcescens*), um *polisacardio* que mostrou grande atividade lítica sôbre as células tumorosas. Injetado em animais, portadores de tumores, ocasiona hemorragia e necrose dos tecidos neoplásicos; entretanto, há intoxicação do animal pelos produtos da autólise, continuando, em seguida, a desenvolver-se a néo-formação. No homem, em consequência dos graves acidentes tóxicos que provoca, essa terapia não é viável. *Protozoários* — Ação terapêutica do *Esquistotripano Cruzi*, tripanosoma descoberto por CARLOS CHAGAS, foi investigada na Rússia, em 1938 por G. ROSKIN. No animal, o esquistotripano multiplica-se no coração, baço, fígado, medula óssea e gânglios linfáticos. Em animais portadores de neoplasias malignas, os esquistotripanos acham-se ausentes dêsses órgãos, concentrando-se na massa tumerosa.

Em 1939, ROSKIN e KLYNEVA, prepararam uma endotoxina de esquistotripanos, mortos por aquecimento. Esta preparação denominada KR — foi empregada pela primeira vez em 1941. Os estudos experimentais mostraram, no "Sarcoma 180", do camundongo, que a preparação apresenta evidente ação inibidora, sendo que o grau de

inibição é diretamente proporcional à duração da infestação pelo esquisotripano. Dizem os AA. que o elemento ativo, destruidor do tecido maligno, se acha contido no interior do parasito, não sendo encontrado nos meios de cultura. Em diversos pacientes, com neoplasia maligna, foram aplicadas injeções de KR por via subcutânea e intramuscular, observando os AA, desintegração do tumor. Isto ocorreu em casos de câncer da laringe, esôfago, mama, lábio e colo uterino. Afim de verificar o acerto dos trabalhos dos investigadores russos, fizemos em colaboração com o DR. JÚLIO MONIZ, Chefe do Serviço do *Instituto Oswaldo Cruz*, uma série de observações com uma vacina preparada por êsse ilustre pesquisador, nas melhores condições possíveis da técnica. No *Serviço Nacional de Câncer*, em cerca de 40 casos, os mais diversos, de cânceres inoperáveis da mama, útero, bôca, laringe, tireóide, etc. injetamos diàriamente ou em dias alternados, durante cerca de 4 meses, quer por via muscular, quer mesmo por via endovenosa, massas consideráveis de esquisotripanos, mortos por congelação. De modo geral, não observamos reações locais nem gerais, constatando como resultados favoráveis, em 50% dos casos, alívio das dores e algumas melhoras. Todos os casos, aliás muito avançados, terminaram pelo falecimento, em prazo variável de 3 a 8 meses, após tratamento.

Cogumelos — uma das primeiras tentativas sôbre o tratamento do câncer pelos cogumelos, é devida ao PROF. MONGOUR, que verificou uma ação antineoplásica nos produtos de secreção de um cogumelo parasito das árvores (*nectria ditissima*), preparando uma vacina

a que denominou de *nectrianina*. Em 1906, comunicou *Sanfelice*, que com os produtos solúveis formados "in vitro", de *sacaromicétos patogênicos*, consegue-se o aparecimento de verdadeiras neoplasias epiteliais e conjuntivas nos animais de laboratório. Baseado neste fato, *Sanfelice* resolveu preparar uma vacina a que denominou *canerocidina*, lançando mão do "*Sacharomices para-neoformans*".

O A. apresenta uma série de casos tratados com resultados animadores, alguns já com recidivas e metástases.

Novos extratos de cogumelos — A nossa idéia, de aplicar extratos brutos de cogumelos no câncer humano, foi baseada na existência de substâncias de nítida ação antineoplásica, secretadas por *penicilios*, *aspergilus* e possivelmente por outros gêneros de cogumelos. As primeiras verificações experimentais a respeito, foram feitas quase ao mesmo tempo por CORNMAN e LEWIS, na Inglaterra, e entre nós por JUVENAL RICARDO MEYER, o qual no Instituto Biológico de São Paulo, teve a oportunidade de verificar nos líquidos de cultivo do *P. Notatum*, o aparecimento de uma substância antineoplásica, que o autor logo afirmou, não ser nem a penicilina, nem elemento algum do caldo. Conforme assinalamos em nota prévia publicada na "Revista Brasileira de Cancerologia" Vol. 2 — Março/Dezembro 1948 — N.º 3, recorremos para a preparação de nosso extrato bruto de cogumelos à colaboração do DR. AREA LEÃO do "*Instituto Oswaldo Cruz*", o qual conseguiu obter preparações, que a princípio, muito grosseiras e impuras, determinando sérias reações locais e gerais nos doentes, foram sendo progressivamente aperfeiçoadas, de

acôrdo com as sugestões decorrentes de nossas observações clínico-experimentais.

Por essa ocasião, o PROF. A. CANTERO, Diretor do Departamento de Pesquisas do Instituto de Câncer de Montreal, convidado a fazer uma série de conferências no Serviço Nacional de Câncer sôbre a especialidade, interessou-se particularmente pelas nossas pesquisas, oferecendo o seu valioso concurso, logo aceito, para completar o trabalho, com o estudo da parte experimental em animais, nos seus laboratórios em Montreal.

Daí nasceu a memória por nós em conjunto apresentada ao V Congresso Internacional de Câncer, em Paris (Julho de 1950) intitulada: "Efeitos de novos extratos brutos de cogumelo no Sarcoma 37 do camundongo. Observações clínicas experimentais sôbre seu emprêgo nas doenças neoplásicas do homem".

Experiências foram levadas a efeito para se observar a ação dos extratos de cogumelos comparativamente com outras substâncias citotóxicas, no Sarcoma 37 do camundongo, com 10 dias de transplante.

Verifica-se, em resumo, que o grupo dos camundongos, no 10.^o dia de transplante e que recebeu um total de 10 c.c. de extrato de cogumelo (500 y gm) em injeções peritoniais, apresenta uma destruição completa dos núcleos.

Em outro grupo, nas mesmas condições de transplante e dose, que recebeu injeções de polisacaridíio de *Serratia Marcescens*, verificou-se, tão sômente, autólise parcial, com numerosas células sarcomatosas presentes. No grupo dos animais que recebeu injeções de *uretana*, na dose total de 25 mg.

e nas mesmas condições de transplante, é interessante assinalar que a liquefação e a autólise são similares à ação dos extratos de cogumelos.

Finalmente, no grupo de camundongos que recebeu, nas mesmas condições, injeções de *colchichina*, na dose de 0,2 c.c. observou-se, extensa hemorragia peri-vascular, seguida de área de liquefação.

Em tôrno do mecanismo da ação citotóxica dos extratos de cogumelo, investigações de Cantero parecem demonstrar que há diminuição seletiva das núcleo-proteínas, que pode ser a base da ação dos extratos, no bloqueio das mitoses.

Quanto aos resultados clínicos, podemos confirmar o que consta do nosso trabalho apresentado ao V Congresso Internacional de Câncer, isto é, que os extratos de cogumelos possuem, nítida ação paliativa sôbre as dores dos cancerosos, sôbre as infecções secundárias nas lesões blastomatosas ulceradas e finalmente sôbre o estado geral dos doentes.

Virus — De alguns anos para cá, a atenção dos pesquisadores tem se voltado para o estudo de um grupo de virus que apresenta possibilidades de controlar o crescimento maligno, em virtude da sua fixação sôbre os tecidos em proliferação ativa. Êste trabalho de pesquisa é de tal interêsse que o Sloan-Ketering Institute, de New York, criou uma secção dedicada inteiramente a esta finalidade, sob a chefia da DRA. ALICE MOORE.

Os primeiros virus, cuja ação foi estudada em animais portadores de tumores experimentais, foram os da *influenza A* e o *Herpes simplex*, que, entretanto, se mostraram impotentes



para deter o desenvolvimento tumoral. O mesmo, não sucedeu com o vírus da *encefalite Russa*, o qual consegue deter o crescimento neoplásico, invadindo as células malignas, ao mesmo tempo que também se fixa sobre o cérebro, morrendo o animal, 14 dias após a infecção. O tumor é completamente destruído, mas, em compensação, sobrevém êxito letal, em consequência das graves lesões cerebrais sofridas. A imunização do animal contra o vírus, protege, de outro lado, as células cancerosas. No momento, as pesquisas convergem no sentido de aumentar as propriedades oncolíticas do vírus da encefalite, diminuindo simultaneamente sua afinidade para o sistema nervoso.

Últimamente, MOORE e SOUTHAN, têm estudado as possibilidades anti-neoplásicas dos seguintes vírus: *West Nile*, *Ilheus*, *Bunyanwera*, *New Castle* e *vírus da vacina* e o chamado *vírus Egypt 101*. Os três primeiros tendem a localizar-se em certos tecidos neoplásicos, mas o que tem despertado maior interesse pela sua ação inibidora é o último da lista. Assim, o *vírus Egypt 101*, foi inoculado em 34 pacientes com doenças neoplásicas avançadas. Apesar de não demonstrar ação curativa, êste vírus, pelo menos em 4 e possivelmente em 9 dos 27 doentes, nos quais a infecção foi definitivamente estabelecida, mostrou exercer um efeito inibitório sobre o crescimento tumoral. Em 14 destes pacientes, houve evidência da localização de vírus no tecido neoplásico e em 5 pacientes, concentrou-se, em contraste, nos tecidos normais.

Numa outra série de trabalhos, HUGGINS e PACK inocularam a vacina rábica em 30 pacientes com melanoma

maligno. Em 6 casos que apresentavam metástases dérmicas, houve diminuição destas em tamanho, assim como amolecimento, parecendo ter havido ainda contemporização de novas metástases. Quanto ao mecanismo de ação dos vírus, ainda é desconhecido, não sendo de desprezar a idéia de um distúrbio metabólico.

HORMOTERAPIA

O capítulo dos hormônios, ocupa hoje, lugar dos mais salientes em cancerologia, reconhecida cada vez mais a decisiva influência das secreções internas sobre os fenômenos vitais de regulação do organismo, principalmente os relacionados com os processos de crescimento e morfogênese.

Neste particular, avultam os hormônios sexuais, responsáveis experimentalmente, nos animais de laboratório, pelo aparecimento de cânceres de mama e do sistema genital.

Na espécie humana, já se sabia que as secreções ovarianas exercem influência nociva sobre a ulterior evolução desses tumores, o que foi verificado na clínica, com os benéficos efeitos da castração cirúrgica nos cânceres inoperáveis da mama (Beatson-1896) e no laboratório, pelos concludentes trabalhos de Loeb, em 1913 e LACASSAGNE, que em 1937 numa série de estudos, relatou o uso de andrógenos na prevenção do câncer mamário dos camundongos. Daí nasceu a idéia da hormoterapia cruzada (LOESSER e ULRICH — 1939) que tem por finalidade anular ou antagonizar, através dos hormônios masculinos, a influência maléfica das secreções ovarianas sobre os tumores

da mama. Do mesmo modo, sabia-se que a orquidectomia protege eficazmente contra a hipertrofia prostática, a qual é desconhecida entre os eunucos. Este fato, foi experimentalmente comprovado em 1940, por HUGGINS e CLARK, os quais evidenciaram que se a castração diminui a altura das células epiteliais normais da próstata do cão, as injeções de testosterona estimulam, ao contrário, as atividades dessas células, que por sua vez tornam-se inibidas pelo hormônio estrogênico. Como consequência, resultou a terapêutica do câncer prostático pela supressão da secreção andrógena (castração) ou ainda neutralização deste hormônio através dos estrógenos.

Andrógenos no câncer da mama

A longa experiência clínica com o emprêgo dos andrógenos, principalmente após os trabalhos de PRUDENTE, ADAIR, TAYLOR, NATHASSON, HIGGINS, etc., evidenciaram, ser esta uma terapêutica paliativa, de inestimável valor, nos casos avançados de câncer mamário. As melhoras, geralmente surgem após 2 — 3 semanas de tratamento. Há desaparecimento da dor (Taylor) em 52% dos pacientes e calcificação das metástases em 32%; paralelamente, o apetite retorna, o peso aumenta, a anemia até então refratária a outros tratamentos tende a desaparecer. Quanto à fosfatase alcalina, aumenta em cerca de 46% dos casos, havendo tendência para elevação do cálcio em 23% dos pacientes.

As metástases viscerais, assim como as lesões pulmões, são de difícil regressão. A resposta ao tratamento, não parece depender da idade fisiológica do paciente. O *propionato de testosterona* é ainda o hormônio de

escolha para o tratamento das mulheres pré-menopausa. As lesões cutâneas e as adenopatias reagem melhor que as lesões dos tecidos moles. A dose ideal do hormônio masculino parece ser de 50 a 100 mg. 3 vezes por semana. O mínimo da dose total é de 3 gr., sendo de 3 meses o tempo mínimo necessário para julgar dos efeitos terapêuticos. Quanto pròpriamente às indicações da androgenoterapia, fora dos casos inoperáveis e muito avançados, julgamos que a mesma deve ser também empregada nos casos recuperáveis, como complemento à cirurgia ou às irradiações. ANTÔNIO PRUDENTE, em sua grande experiência no assunto, desde há muito, preconiza como medida profilática no câncer da mama o uso post-operatório dos hormônios masculinos.

Mecanismo de ação — Os andrógenos dão bons resultados, no câncer da mama, porque estimulam o anabolismo das proteínas, tendem a encapsular as células malignas por uma reação de fibrose dos tecidos, modificando ainda o meio humoral, provàvelmente por um mecanismo indireto, hipofisário.

Estrógenos — Os estrógenos, paradoxalmente, são também indicados no tratamento paliativo dos cânceres da mama, avançados, com a condição, entretanto, de serem sòmente empregados em pacientes que ultrapassaram de 5 anos, o período da menopausa.

São muito bons os resultados da estrogenoterapia: notável melhora do estado geral, dos fenômenos subjetivos, principalmente das dores ósseas, regressão das metástases dos tecidos moles, redução das adenopatias, regressão das metástases do parênquima pulmo-

nar, após um período de tratamento de 6 meses. A preparação de escolha é o *dietilestibestrol*, na dose de 15 mg. diários, divididos em diversas véses.

Manifestações tóxicas — Edemas, hipercalcemia, sangramento vaginal, vômitos, pigmentação da aréola e da axila.

Câncer da mama do homem — Nos casos avançados com metástases, a estrogenerapia é indicada, ao lado da orquidectomia. Observa-se alívio da dor e grande melhora das metástases ósseas e pulmonares.

Câncer da próstata — O melhor tratamento do câncer da próstata reside naturalmente na prostatectomia radical, mas, infelizmente, 95% desses doentes, já se encontram em fase de incurabilidade quando examinados pela 1a. vez. Em tais condições, terão ao menos, seus males aliviados por uma terapêutica hormonal bem orientada: supressão da secreção andrógena realizada pela castração e concomitante administração de estrógenos.

O tratamento faz baixar a taxa de *fosfatase ácida* e eleva a de *fosfatase alcalina*. Do ponto de vista histológico, determina fenômenos degenerativos no tecido neoplásico, mas não suprime tôdas as células malignas, mesmo com o retôrno da próstata às suas dimensões primitivas.

Recidivas — Uma porcentagem relativamente alta de pacientes com câncer da próstata, após um período variável de contrôle por meio dos estrógenos, acaba por apresentar manifestações de recidiva. A explicação é que o novo surto de neoplasia tornou-se independente dos andrógenos — células que escapam à ação dos estrógenos

por um fenômeno de mutação, substituíram as que haviam sido destruídas, formando nova geração que progressivamente vai se tornando resistente à medicação.

Huggins e colaboradores, acreditam que as recidivas, resultam da secreção de andrógenos pelas suprarrenais. Como consequência, iniciaram a prática da adrenalectomia bi-lateral, tornada possível graças à terapêutica de substituição pela *cortisona* e pelo DOCA.

É cedo ainda para um juízo definitivo do método, porém a julgar-se pelo estudo minucioso das observações, chega-se à conclusão que uma intervenção cirúrgica dessa ordem, com os riscos de uma série de distúrbios metabólicos, só deverá ser praticada após o esgotamento dos demais recursos paliativos.

Fato curioso é o assinalado por BRENDLER, CHOSE e SSCOTT que relatam uma melhora considerável com a administração de propionato de testosterona, em pacientes portadores de carcinoma recidivado da próstata.

Autores acreditam que os resultados do emprêgo da cortisona são equivalentes aos da adrenalectomia bi-lateral no que se refere à melhoria dos sintomas subjetivos. Julga-se que êsses efeitos paliativos observados tanto num como noutra processo, não sejam devidos pròpriamente à ação anti-andrógena mas, sim, ao levantamento de fôrças e do estado geral nos pacientes submetidos à terapia pelos hormônios adreno-corticais.

Cortisone e ACTH — No decorrer de nossos trabalhos, teremos oportunidade de referir os benéficos efeitos desses hormônios em certas formas de

câncer, pertencentes principalmente ao grupo dos linfomas. Já é considerável a experiência clínica da cortisona e do ACTH nas *leucemias agudas da infância e dos jovens*, assim como nas *leucemias crônicas linfóides*. Pode-se dizer que 50 a 70 % das crianças com leucemia aguda, respondem com boas remissões ao tratamento — êste é ainda de indicação preciosa nos casos de resistência aos anti-metabolitos. *ACTH e cortisona* parecem ser similares em sua ação sôbre as leucemias, mas o primeiro tem a vantagem de estimular tôda a glândula suprarrenal, provocando a formação de uma série de esteróides, entre os quais se encontra a própria cortisona.

Êstes hormônios, apesar de não destruírem especificamente as células malignas, encontram ainda indicação precisa em todos os casos de doença de *Hodgkin e linfo-sarcoma*, que tendo sido anteriormente tratados pela mustarda ou pelas irradiações, apresentam ainda sinais de lesões em atividade e um quadro geral de intoxicação, decorrente não só da própria natureza dessas doenças sistêmicas, como ainda dos fenômenos citotóxicos, medicamentos, ou radioterápicos. Assim, a astenia, a anorexia, a febre e a queda dos elementos sanguíneos dão lugar com o tratamento cortisônico ao levantamento de fôrças e sensação de bem-estar, retôrno do apetite, diminuição ou desaparecimento da febre, e até mesmo, ascensão dos elementos do sangue.

SUBSTÂNCIAS RADIOMIMÉTICAS

Mustarda nitrogenada — A idéia do aproveitamento das propriedades

seletivas dessa substância, no tratamento de certas formas de câncer, nasceu com as primeiras observações que, desde a primeira guerra, vinham se processando em tôrno da ação citóxica das *iperitas*. No terreno da experimentação animal, a BERENBLUM, em 1929, deve-se os primeiros fatos positivos com a inibição do crescimento de tumores cutâneos provocados por alcatrão. Quanto à parte clínica, só muito tarde, em 1946, foi posta em prática, com as observações, quase simultâneas, de GILMAN e PHILIPS, GOODMAN, JACOBSON e colaboradores, as quais demonstraram que apesar de sua toxidez, a mustarda era de reais efeitos paliativos em doentes portadores de neoplasias dos sistemas linfo e hematopoiético.

Cumprê assinalar que a atividade terapêutica do NH^2 ou *metil-bis (B-cloretil) amina* — o mais manejável dentre os compostos estudados — é devida à *etileneimina*, a qual reage vigorosamente com grupos funcionais que fazem parte de compostos de grande atividade biológica como as *proteides* e as *enzimas*. Através de uma reação de adição, a *alquilação*, pode haver uma desnaturação das proteínas, especialmente das núcleo-proteínas, cuja síntese é perturbada, explicando assim o efeito terapêutico da mustarda nitrogenada.

Aplicação clínica — A indicação principal dessa substância, continuando a de seu emprêgo na doença de HODGKIN, proporcionando, ainda resultados benéficos no *linfosarcoma*, nas *leucemias crônicas linfóide e mielóide*, na *policitemia véra*, na *micóse fungóide* e nos *carcinomas bronquiogênicos*

anaplásicos. No *linfoma folicular gigante*, as remissões são de muitos meses e mesmo de anos; quando os doentes não respondem favoravelmente, deve-se desconfiar de uma transformação maligna, que será confirmada por uma biópsia.

Os resultados terapêuticos dependem da localização ou generalização da doença. Na doença de HODGKIN, por exemplo, os casos iniciais, restritos somente a uma cadeia ganglionar, podem até ser tratados pela cirurgia, com ou sem irradiação post-operatória.

No *Serviço Nacional de Câncer (Brasil)* dá-se preferência, em tal eventualidade, à roentgenterapia regional. O mesmo critério é adotado nas formas localizadas a uma ou duas cadeias ganglionares, apesar de acompanhadas de sintomas gerais. Mais tarde, persistindo a sintomatologia subjetiva, a terapia será suplementada pela mustarda nitrogenada. De outro lado, esta é usada de preferência em todos os casos que apresentam um quadro geral tóxico com hepato-esplenomegalia, várias cadeias ganglionares, febre, etc. Quando as adenopatias, pelo seu volume, exercem graves sintomas respiratórios, digestivos, circulatórios ou nervosos, respectivamente por compressão da traquéia, do mediastino ou da medula, a indicação da escolha é a mustarda, que dá quase sempre melhoras dramáticas; a tosse, a dispnéia, a disfagia e os fenômenos neurológicos, cedem com relativa facilidade. Em tais casos, a radioterapia é, em geral, contra-indicada pelo agravamento do edema dos tecidos.

Em resumo: nas formas localizadas, a indicação preferencial é a da radioterapia, completada mais tarde

com a mustarda, caso surjam fenômenos tóxicos de generalização da doença. Nestas últimas formas o tratamento inicial caberá à mustarda, complementada em fase posterior, com a radioterapia.

Dosagem e técnica de aplicação —

A dosagem aconselhada, a princípio, era de uma dose total de 0,1 a 0,6 mg. por quilo de peso corporal, dividida em 4 a 6 injeções de 0,1 mg., por quilo. A tendência atual é de aumentar-se essa dosagem, principalmente não havendo grandes alterações da hematopoiese; um miligramma revelando função normal ou hiperplásica da medula óssea, pode permitir uma dose total de 0,8 mg. ou mais, por quilo, dividida em 4 a 6 doses.

Aconselha-se, sempre, proceder a um mielograma, antes do tratamento e a hemogramas repetidos, para controle da série branca. Quanto ao preparo das soluções deve ser o mais rápido possível, procedendo-se a injeção endovenosa, de preferência, através de um tubo com soluto salino normal, a fim de não traumatizar diretamente as paredes da veia.

Injeções arteriais — Últimamente, alguns pesquisadores têm procurado lançar mão da via arterial, visando atingir certos tumores localizados, uma vez que a mustarda é rapidamente fixada pelos tecidos, logo após a injeção; por outro lado, este modo de administração permite o emprêgo de doses bem maiores, pois somente uma pequena parte de medicamento atinge a circulação geral, poupando assim a função hematopoiética.

Derivados das mustardas — Com a finalidade de atenuar ou modificar

a toxidez das mostardas, uma série de derivados dessas substâncias têm sido propostos.

Assim, HADDOW e seus colaboradores, fixando diversos núcleos benzênicos ao azoto aminado da mostarda, conseguiu preparar os derivados R, 48 e R, 74, os quais podem ser administrados por via bucal, em doses quotidianas de 100 a 300 mg. durante diversos meses.

Esses compostos, se bem que dotados de pouca toxidez, não são todavia mais eficazes que as mostardas, donde derivam.

HUGUENIN e seus colaboradores, por outro lado, fizeram curiosa observação em tôrno dos produtos de hidrólise total da iperita e da cloroetilamina (respectivamente tiodiglicol e trietanolamina) os quais, inativos e completamente ineficazes nos linfomas, mostram alguma atividade terapêutica nos *tumores epiteliais*, com a vantagem de serem atóxicos.

Trietilemelamina — Dentre os derivados da mostarda nitrogenada que ultimamente têm sido estudados no laboratório e empregados na clínica, a *trietilenemelamina* tem se mostrado bastante manejável. Esta substância, utilizada na fabricação de tecidos (rayonne) é uma tri-(etileneimina) 2,4,6 *triasina*, tendo sido simultaneamente sintetizada em *Manchester* sob a denominação de composto 9.500 e em New York, onde é conhecida simplesmente como *TEM*. Apresenta a vantagem, sôbre a mostarda, de ser mais tolerada, ocasionando apenas vômitos em cerca de 50% dos doentes.

A experiência clínica tem mostrado que o *TEM* apresenta as mesmas indicações da mostarda nitrogenada,

podendo as remissões nos linfomas atingirem até um período de 9 meses. É administrado por via gástrica, na dose de 2,5 a 5 mg., em dias alternados, até atingir de 12 a 25 mg. podendo a série ser repetida com intervalo de 15 dias.

Os doentes, em tratamento pelo *TEM*, devem sofrer contrôlo hematológico constante, dada a grande sensibilidade do sistema hematopoiético àquela substância. As vantagens na administração desse derivado, residem principalmente na facilidade de sua administração aos doentes de ambulatório.

Mileran — Outro agente que age através do mesmo mecanismo do *TEM* e das mostardas nitrogenadas, é o *Myleran* ou 2,4 — *dimetilsulfonoxibutana*. Possui também a vantagem de ser administrado pela bôca, não provocando náuseas nem vômitos. A sua indicação principal reside nas *leucemias crônicas mielóides*, pois deprime a mielopoiese sem afetar seriamente outros elementos hematopoiéticos, conseguindo-se remissões que variam de 6 a 21 meses. Não é de efeitos favoráveis nas leucemias agudas, nem na fase terminal das leucemias crônicas mielóides.

Derivados do tipo fosforamida — Como compostos relacionados intimamente em sua estrutura química ao *TEM*, devemos finalmente mencionar os derivados do *trietileno-fosforamida* (*TEPA*) e *trietileno-tiofosforamida* (*TETPA*) os quais exercem nítidos efeitos carcionolíticos sôbre alguns tipos de tumores do rato e do camundongo (sarcoma 180, sarcoma 231 e carcinoma de Flexner). Estes produtos, ainda em estudos, são pouco tóxicos e têm se mostrado particularmente

ativos nas leucemias e nos linfomas, sendo ainda cedo para determinar se sua ação anti-cancerígena é superior à do TEM, empregado nas mesmas condições.

COLCHICINA — Estudada meticolosa e exaustivamente por DUSTIN e sua escola, apesar de exibir nítida ação anti-tumurosa, nos animais de laboratório, não correspondeu, na clínica humana, às esperanças que nela a princípio foram depositadas.

Em muitos casos, apesar da necrose maciça dos tumores, estes voltam a crescer rapidamente, levando à morte os pacientes.

A colchicina, empregada em dose suficiente, provoca inibição das mitoses em metáfase, destruições picnóticas maciças na córtex tímica e nos centros germinativos das formações linfóides (gânglios, placas de Peyer, amídalas, etc.) agindo de maneira seletiva sobre as células em atividade cariocinética, inibindo diretamente suas mitoses, ou ao contrário, excitando-as no mais alto grau.

Como êsse tipo de substância age especialmente e, às vezes, de modo violento sobre as cromatinas nucleares, DUSTIN englobou-as sob o termo "venenos carioclásticos". Sabe-se, hoje, que o mecanismo de ação desses chamados venenos radiomiméticos, à semelhança das irradiações ionisantes, faz-se através de um bloqueio na síntese das núcleo-proteínas.

A colchicina, em pequenas doses, quase não tem efeito sobre o crescimento dos tumores; em doses mais elevadas é que pode produzir uma regressão temporária de certas neoplasias — de outro lado, é capaz de produzir hemorragias nos próprios tumo-

res — mas aí sua ação é diferente, resultando da destruição dos endotélios dos capilares recém-formados. A êste respeito, assemelha-se aos produtos bacterianos.

URETANA — A uretana pertence ao grupo dos ésteres do ácido carbamínico (etil-carbamidas) estando quimicamente relacionada com a uréa.

Tendo LEFÈVRE, em 1939, assinado o efeito do carbamato de fenil sobre as mitoses, de modo semelhante à colchicina, HADDOW e SEXTON passaram a estudar a ação das diversas carbamidas sobre o crescimento celular, tendo verificado, com as mesmas, nítida ação inibitória sobre o crescimento dos tumores experimentais espontâneos; êste efeito, entretanto, é transitório: cessado o tratamento, o tumor retoma seu crescimento.

PATERSON, THOMAS, HADDOW e WATKINSON, publicaram, em 1946, um relatório sobre os resultados clínicos obtidos com a uretana no tratamento das leucemias, particularmente nas *leucemias crônicas mielóide e linfóide*.

Nas leucemias agudas, na doença de Hodgkin, nos linfosarcomas e em outras formas de câncer, a ação, da uretana é inoperante. Últimamente, tem sido empregada com algum êxito nos mielomas múltiplos. RANGLES e seus colaboradores, em 25 casos, obtiveram favorável resultado em cerca de 35%. As doses empregadas foram de 3-5 g. diárias, num total de 120-240.

As melhoras surgem dentro de 3 a 6 semanas e são caracterizadas por diminuição ou desaparecimento da febre, diminuição das dores, normalização dos eritrócitos e taxa de hemo-

globina, redução no número de células mielomatosas na medula óssea, notável redução da globulina sérica e algumas melhoras nas lesões do esqueleto.

Têm sido de tal ordem as melhoras alcançadas nos mielomas múltiplos com o tratamento pela uretana, que esta tende a substituir completamente a *stilbamidina*, proposta por SHAPPER com a mesma finalidade.

Formas de administração — Soluções e xaropes aromatizados, cápsulas gelatinosas ou comprimidos com capas entéricas, estes últimos dosados a 0,50 g., podendo ser administradas diversas vezes ao dia até atingir dose máxima de 4 g.

As injeções intra-musculares são também empregadas, em soluto a 40-50%; quanto à via endovenosa, pode determinar leve efeito hipnótico. No que diz respeito à intolerância, há doentes que acusam náuseas e vômitos. Um tratamento prolongado é susceptível de ocasionar agranulocitose. Em ratos, após longa administração, têm-se registrado casos de adenomas pulmonares e hepatomas malignos.

Podofilina — A podofilina, à semelhança da colchicina, produz inibição das mitoses em metáfase, revelando em experimentos sobre tumores animais, uma evidente ação retardadora sobre o crescimento. No homem, não há seletividade da droga para o tecido neoplásico, de modo que a ação terapêutica quando se faz sentir, é prejudicada pela toxidez da droga sobre os tecidos normais.

Após as observações de SULLIVAN, difundiu-se em algumas clínicas, o emprêgo da colchicina no tratamento dos pequenos tumores baso e espino-

celulares da pele. As aplicações tópicas se fazem por intermédio de uma suspensão oleosa a 25% ou de uma solução alcoólica a 20%.

Apesar de terem sido descritas diversas substâncias ativas como responsáveis pela ação da podofilina, sabe-se hoje que somente dois elementos isolados da droga bruta se apresentam sob forma cristalina bem definida; a *podofilotoxina* e a *quercetina*. A *alfa-petaltin* e a *bêta-petaltin*, dois compostos ultimamente isolados, são ambos isoméricos com a podofilotoxina.

FATORES ANTAGÔNICOS DO CRESCIMENTO — ANTIMETABOLITOS

Anti-fólicos — Como seu nome indica, os antifólicos são substâncias, cuja estrutura é muito semelhante à do *ácido fólico* ou *pterilglutâmico*, vitamina do grupo B, face à qual, as células neoplásicas se mostram mais ávidas que as células normais.

Por esse engenhoso mecanismo de composição análoga, conseguem os anti-fólicos penetrar no sistema enzimático celular e substituir o seu homólogo — ácido fólico, cujo papel na síntese das núcleo-proteínas é de grande importância. As células neoplásicas, assim atingidas em sua capacidade proliferativa, ficam, em consequência, seriamente danificadas. Recentes trabalhos, mostram, que em última análise, o ácido fólico é convertido no organismo, num elemento conhecido por modo, os anti-fólicos antagonizando o princípio verdadeiramente responsável pela mitose das células. De qualquer modo, os anti-fólicos antagonizando o

ácido fólico entravam sua conversão em fator citrovórum, impedindo as mitoses; reciprocamente, o fator citrovórum pode inibir a ação radiométrica dos anti-fólicos, anulando ao mesmo tempo os respectivos efeitos tóxicos no organismo.

Os anti-fólicos têm se revelado de eficácia no tratamento das leucemias agudas em crianças; de maior emprego, na clínica, são os que contêm grupos aminados em substituição ao radical hidroxila (*aminopterin* e *a-metopterin*).

Toxidez — A síndrome de toxidez dos análogos de ácido fólico, apresenta-se experimentalmente, por perda de peso, anorexia, evacuações sanguinolentas, leucopenia, depressão, colapso e coma. As lesões principais são localizadas no trato intestinal e medula óssea.

Pelo mecanismo de ação dos anti-fólicos, já referidos linhas atrás, os seus chamados efeitos tóxicos não são propriamente "tóxicos", pois na realidade, resultam em grande parte da deficiência do ácido fólico, ou melhor de seu fator ativo, *citrovórum*.

Administração e dose — O *aminopterin* é administrado oralmente na dose de 2,5 mg. por dia, durante 3 ou mais semanas, até surgir intoxicação ou remissão.

No caso de intoxicação, deve-se interromper o uso da droga por 8-10 dias. Se os sinais persistirem, aconselha-se retomar o tratamento com doses menores, até ocorrência de remissão.

As últimas estatísticas mostram resultados favoráveis em cerca de 65% das crianças com leucemia aguda.

Não há curas, porém remissões que variam de 2 semanas até um ano e mais.

Após umas boas remissões, a droga começa a falhar, sobrevivendo então resistência à sua ação. Felizmente parece não haver resistência cruzada entre os anti-fólicos e os esteróides.

Pacientes que não respondem inicialmente ao *ametopterin*, podem responder à cortisona ou ao ACTH; outros que respondem de início, aos anti-fólicos, desenvolvendo mais tarde resistência, devem ainda responder aos esteróides, e vice-versa. Em alguns casos, após uma série de ACTH ou cortisona, pode haver uma volta temporária da sensibilidade à *ametopterin*. Não se deve dar simultaneamente as duas drogas, pois ambas podem desenvolver resistência, tirando ao paciente a oportunidade de um tratamento alternado, bem mais seguro e eficaz.

Desnecessário se torna dizer que durante os períodos de tratamento os pacientes devem ficar sob permanente controle hematológico, a fim de evitar-se acidentes tóxicos bem desagradáveis e, mesmo, perigosos.

Quando surgem tais fenômenos, a medicação deve ser imediatamente suspensa, administrando-se ACTH ou o fator *citrovórum*.

Atualmente, com a administração bem orientada dos antifólicos, alternada com os esteróides e tratamentos acessórios, como as transfusões sanguíneas, anti-bióticos, etc. pode-se conseguir, nas leucemias agudas da infância, boas e prolongadas remissões e um período de sobrevivida apreciável.

Anti-purinas — As anti-purinas são substâncias que possuindo estru-

tura análoga a das purinas e pirimidinas, interferem também com a síntese das nucleoproteínas.

A azaguanina ou guanazolo — foi neste particular, um dos primeiros anti-metabolitos a merecer atenção. É um homólogo da guanina e inibe a síntese das purinas num protozoário — o *tetrahymene geleii*, sem apresentar toxidez para os mamíferos. Partindo da hipótese que as células cancerosas pudessem metabolizar a guanina, não como as células normais, mas à semelhança do que ocorre com aquêle parasito, procedeu-se a uma larga experimentação com a *Azaguanina* em camundongos portadores de um adenocarcinoma enxertado da mama. Como resultado, observa-se inibição ou retardamento no crescimento neoplásico, conforme a substância é administrada logo após à pega do tumor ou no decurso de sua evolução. Infelizmente, os efeitos terapêuticos decorrentes de sua experimentação nos tumores humanos têm sido falhos ou inconstantes.

Diaminopurinas — A 2,6 — diaminopurina tem se revelado um poderoso inibidor da multiplicação celular. O crescimento do sarcoma 180 do camundongo é inibido, do mesmo modo que culturas de tecidos do sarcoma dêsse animal, são seletivamente danificados. Do ponto de vista clínico, ainda não há provas suficientes acêrca de valor terapêutico dessa substância, ainda em período experimental.

Mercaptopurina — A 6 *mercaptopurina* (6 MP), de todos os derivados homólogos das purinas, é o que tem despertado últimamente maior interesse por parte dos investigadores, à vista dos resultados favoráveis que vem pro-

porcionando ,em porcentagem bem expressiva, nas *leucemias*, tanto da *infância*, como do *adulto*. Até mesmo, nos casos refratários à terapia anti-fólica, a 6 MP provoca boas respostas. JOSEPH BURCHENAL e colaboradores, apresentam uma estatística de 31 casos de leucemia aguda, das quais 10 (5 anti-fólicos resistentes) tiveram remissões clínicas e hematológicas temporárias, 8 (6 anti-fólicos resistentes) conseguiram remissões parciais e finalmente 13 (9 anti-fólicos resistentes) não responderam. Dos 11 adultos, 3 (entre 15, 26 e 52 anos de idade) tiveram remissões temporárias com melhora clínica e hematológica. Em 8, falhou o tratamento. Na *leucemia mielóide crônica*, houve remissões em 5 doentes que se submeteram a esta terapia. De modo geral, recidivas ocorrem cêrca de 4 semanas após a suspensão da terapia, porém, podem ser ainda obtidas novas remissões com a repetição da droga. Nas crianças, a administração oral de 2,5 mg. por quilo raramente ocasiona manifestações tóxicas; o uso prolongado da medicação é capaz, entretanto, de produzir depressão da medula óssea com sintomas gastro-intestinais.

Nas leucemias agudas, a resistência ao 6 MP pode-se desenvolver mais rapidamente do que com a *aminopterín*, porém nunca surge resistência cruzada entre os dois metabolitos.

Apesar de melhor tolerado que os anti-fólicos, o 6 MP deve ser administrado com precauções, exigindo controle hematológico periódico, punção esternal, pois os animais submetidos a determinadas doses da substância, podem apresentar um quadro sério de reticulopenia, leucopenia e diarreia,

havendo sinais histológicos de hipoplasia da medula óssea e degeneração do epitélio intestinal; em certos casos, o fígado exhibe lesões cirróticas com áreas de necrose.

O mecanismo de ação, não só do 6 MP. como do 2,6 *diaminopurina* se faz através de um antagonismo na síntese das polinucleotides, não sendo, também, no caso da 6 MP, desprezada a idéia de uma possível relação entre inibição do tumor a disfunção do fígado.

Tioguanina — Recentemente estudada na Divisão Experimental de Quimioterapia do *Instituto Sloan Kettering* — New York, é um outro antimetabolito derivado da 6 *Mercaptopurina*. Os seus efeitos toxicológicos foram observados em diversos mamíferos, em estudo comparativo com a 6 MP, mostrando-se 10 vezes mais potente que esta última. As manifestações tóxicas são reveladas por agranulocitose, reticulocitopenia, anemia e prolongamento no tempo de coagulação, semelhantes aos efeitos das irradiações ionizantes. Levando em consideração êsses efeitos altamente seletivos sobre a medula óssea, assim como a ação inibitória verificada no sarcoma 180, CLARKE e seus colaboradores sugerem experimentação humana dessa substância nas leucemias, particularmente em suas formas mielóides.

Tentativas terapêuticas do câncer com substâncias inibidoras do crescimento vegetal — Sempre interessado na pesquisa de substâncias citotóxicas, há cerca de 2 anos, partindo do conhecimento de substâncias derivadas do benzeno e do naftaleno que inibem especificamente o crescimento de cer-

tas plantas (principalmente as dotadas de grande atividade proliferativa) tivemos a idéia de estudar as possibilidades de sua aplicação nas neoplasias. Preliminarmente, devemos dizer que êstes ensaios são aqui consagrados a título de *nota-prévia*, pois mesmo a fórmula química exata da substância, assim, como o detalhado estudo de suas propriedades farmaco-dinâmicas, ainda está por determinar.

No momento, apenas podemos adiantar que se trata de um derivado do núcleo cloro-fenol, cuja tolerância é ótima, tanto nos animais de laboratório, como no homem. Assim é, que a dose máxima tolerada por quilo, no camundongo, é de 250 mg., o que representaria para o homem de 60 quilos, uma dose de 15g.

Ante os resultados inconstantes do "screening" desta substância no tumor 180 do camundongo, único material disponível na ocasião, resolvemos iniciar logo, com o novo composto, uma experimentação nos tumores humanos, levando em conta, como já dissemos, a sua grande tolerância.

Iniciamos nossas observações por meio de injeções intramusculares, na dose de 0,05 g. do composto, diariamente, passando em seguida ao dôbro dessa dosagem, diante da ausência de qualquer sinal de toxidez ou intolerância. Mais tarde, verificamos, também, que a substância era ótimamente tolerada por via endovenosa, nas mesmas doses, o que nos levou a adotar habitualmente essa via, que além do mais, mostrou-se de maior atividade.

Relativamente aos efeitos observados, de nosso composto, sobre as diversas formas de câncer humano, temos a dizer que o mesmo tem sido empregado

exclusivamente nos cânceres inoperáveis, em adiantado estado de evolução e já com todos os recursos terapêuticos esgotados.

A nossa observação demonstra, que os doentes, em tais condições, aproveitam extraordinariamente, numa percentagem, que oscila em cerca de 70%, os benefícios dessa terapia, que consideramos apenas paliativa, uma vez que não conseguimos ainda obter pròpria-mente, regressão apreciável dos tumores. Num grupo de 100 doentes, ùltimamente observados, os resultados paliativos, assim se distribuíram, quanto à localização:

MAMA: 20 casos.

<i>Desaparecimento da dor e dos fenômenos subjetivos das metástases ósseas e pulmonares</i>	80%
<i>Ação satisfatória sobre a debilidade geral, anemia, falta de apetite e de forças</i>	60%

ÚTERO: 10 casos.

<i>Desaparecimento das dores e dos fenômenos subjetivos (principalmente das metástases ósseas)</i> ...	70%
<i>Ação satisfatória sobre a debilidade geral, anemia, falta de apetite e forças</i>	60%

ESTÔMAGO: 20 casos.

<i>Desaparecimento das dores:</i>	
<i>Ação satisfatória sobre as náuseas, os vômitos e as perturbações dispepticas</i>	60%
<i>Ação satisfatória sobre a debilidade geral, anemia, aumento de apetite e de forças</i>	60%

VESÍCULA BILIAR, COLON, RÉTO:
15 casos.

<i>Desaparecimento das dores</i>	60%
<i>Ação satisfatória sobre a debilida-</i>	

de geral, anemia, falta de apetite e de forças

50%

NASO-FARINGE (Cavum): 10 casos.

<i>Desaparecimento das dores e parestesias</i>	70%
<i>Ação satisfatória sobre zumbidos e diminuição da audição</i>	50%
<i>Ação satisfatória sobre a obstrução nasal com sangramento</i>	60%
<i>Ação favorável sobre a astenia, falta de apetite e estado sub-febril.</i>	50%

PRÓSTATA: 5 casos.

<i>Desaparecimento das dores (neuralgias sacra e perineal)</i>	60%
<i>Ação satisfatória sobre a disúria e a polaciúria</i>	60%
<i>Ação satisfatória sobre as metástases ósseas e pulmonares (fenômenos subjetivos)</i>	60%
<i>Ação satisfatória sobre a debilidade geral, anemia, falta de apetite e de forças</i>	60%

PULMÃO: 5 casos.

<i>Desaparecimento das dores</i>	60%
<i>Ação satisfatória sobre a tosse, a dispnéia, os escarros hemoptóicos</i>	60%
<i>Ação satisfatória sobre a debilidade geral, anemia, aumento de forças e apetite</i>	60%

LINFOSARCOMA: 10 casos.

<i>Desaparecimento de dores, localizadas</i>	70%
<i>Ação favorável sobre sintomas de toxemia (astenia, inapetência, emagrecimento, anemia, estado sub-febril)</i>	60%
<i>Ação favorável sobre as linfadenopatias</i>	40%

Diversas localizações:

Rim, bexiga, ovários, ossos e sistema nervoso: 5 casos.

Observações ainda insuficientes.

Doença de Hodgkin e leucemias:

Ainda não objeto de observações por serem enviados à tratamento em estado lastimável, incapazes, pelas constantes recidivas e intoxicações medicamentosas, de reagir a qualquer terapêutica.

A radioterapia e o novo composto

— Segundo observações do Dr. ANTONIO PINTO VIEIRA, radioterapeuta do S. N. Câncer, o novo composto reforça consideravelmente a ação da radioterapia, em particular nos casos de tumores indiferenciados (linfossarcomas, tumores do cavum, etc.).

Os doentes melhoram e os tumores primitivos e as metástases cedem com facilidade, mesmo com doses muito abaixo das empregadas habitualmente nos outros pacientes.

* * *

Do que acaba de ser exposto em tôrno da quimioterapia do câncer, os seguintes fatos devem ser salientados:

a) A quimioterapia do câncer será solução mais viável para uma terapia racional e específica do câncer.

b) Devem ser envidados os maiores esforços no sentido de aperfeiçoamento ou desenvolvimento de métodos clínicos e experimentais mais eficientes no contrôle de substâncias que apresentam possibilidades anti-neoplásicas.

c) Enquanto não forem bem conhecidos os mecanismos de destruição neoplásica ou determinadas possíveis diferenças metabólicas entre a célula

normal e a célula maligna, as perspectivas de um tratamento do câncer, ainda são remotas.

d) No momento atual, as maiores possibilidades convergem para o tratamento de certos tipos de tumores.

e) O estudo, por exemplo, dos chamados anti-metabolitos que competem com determinados fatores essenciais ao crescimento celular, antagonizando-os, veio abrir incontestavelmente um vasto campo de exploração para a pesquisa de substância dotadas de ação anti-cancerosa.

f) Dificuldades devem ser contornadas quanto à pesquisa de anti-metabolitos que apresentando máxima atividade inibitória sobre o crescimento maligno, sejam ao mesmo tempo dotados de mínimo efeito tóxico sobre as células normais.

g) A resistência do tumor no decurso do tratamento por agentes quimio-terápicos é fator importante que deve ser levado em consideração quando se trata de conseguir remissão prolongada da doença.

* * *

Resumindo, a melhor conduta do cancerologista face ao tratamento do câncer, é lançar mão de todos os recursos terapêuticos atualmente existentes, não só quimioterápicos como cirúrgicos, físicos e biológicos, isoladamente ou em associação, com finalidade curativa ou paliativa, numa intervenção oportuna, racional e sobretudo humana.

BIBLIOGRAFIA

(por ordem de citação dos autores)

Considerações gerais

- SCHLEGEL — E. Die Krebskrankheit-Hippokratés, Verlag, Stuttgart 2 Aufl, 1937.
 GELHORN, A. — Cancer Research, Março 1953.
 TOOLAN, H., W. — Cancer Research, 13:389, 1953.
 YOSHIDA, T. e ISHIDATE, M. e col. — Gann 41:93, 1950.
 Idem e SATO, HA EL ARUJ — Proc. Japan Acad. 27:485, 1951.

Toxinoterapia

- COEV, W., B. — Ann, Surg, 14:199-220, 1891.
 SHEAR, M. J. e cols. — Am. J. Cancer, 25-66-88, 1935.
 ROSKIN, G. — Cancer Research, 6:363, 1946.
 Idem — Am. Rev. Soviet Med. 4:111, 1946.
 CORMANN, J. — Science, 99:247, 1944.
 LEWIS, M. B. — Science, 100: 314-15, 1944.
 MEYER, J. R. — Arquivos do Inst. Biológico São Paulo — 16:307, 1945.
 AZEVEDO, S. — Revista Brasileira de Cancerologia — Vol. 2 — n.º 3, 1948.
 CANTERO, A., AZEVEDO, S. e LEÃO, A. — Acta Union Inst. c/le Cancer, Vol. VII, n.º 3, 1951.
 MOORE, A. e CHESTER M. SANTHOMM — Cancer. September 1952, Vol. V, pg. 1025.
 Idem — Cancer — 2:525-34 — 1949.
 HIGGINS e PACK — Am. J. Path, 27:728,29, 1951.

Hormoterapia

- BEATSON G. T. — Lancet, 2:104, 162, 1896.
 LOEB, L. — J. Med. Research, 40:477-96 — Set. 1919.
 LACASSAGNE — C. R. Soc. Biologie, 1939, T. 131, pg. 586.
 LACASSAGNE — C. R. Soc. Biologie, 1932, T. 195, pg. 630.
 LACASSAGNE — C. R. Soc. Biologie, 1939, T. 129, pg. 641.
 LACASSAGNE — Califórnia M. J., 68:264,69, Abril 1948.
 LACASSAGNE — Canadian M.A.J., 37:112 — 117, ag. 1937.
 LOESSER — Lancet, 2:698, 1941.

- LOESSER — British Med. J., 2:320, 1938.
 LOESSER — Acta Union Int. c/le Cancer, 4:377, 1939.
 ULRICH — Acta Union Int. c/le Cancer, 4:377, 1939.
 ULRICH — C. R. Franc. de Gynec., 9:70, 1939.
 PRUDENTE, A. — Surg. Gynec. & Obst., 80:575,92, 1939.
 PRUDENTE, A. — Am. J. Surg. 77:696, 1949.
 PRUDENTE, A. — IV Congresso Int. c/Cancer.
 ADAIR, F. E. — J. A. M. A. 140:193 — 1200, 13-8-949.
 ADAIR, F. E. — Surg. Gynec. & Obst. — 84:711-19, 15.4.947.
 ADAIR, F. E. — The Lancet, 256:610, 9-4-949.
 ADAIR, F. E. — British M. J. 9-4-949, pg. 631.
 NATHANSON, J. — Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. — 40:421, 1939.
 NATHANSON, J. — The Surg. Clin. of North Am. 27:1144, Out. 1947.
 NATHANSON, J. — New England M. Center. 10:1-, Fev. 1948.
 HUGGINS C. e COLS. — New England J. Med. 236:885, 1947.
 HUGGINS C. e COLS. — J. A. M. A. 147:101 — 1951.
 HUGGINS C. e COLS. — Cancer Research, 12: 134 — 1952.
 HUGGINS C. e COLS. — Ann. Surg., 136:595, 1952.
 HUGGINS C. e COLS. — Cancer Research, 1:293, 1941.
 BRENDLER, H., CHOSE, W. E. e SSCOTT, W. W. — Arch Surg. 61:433, 1950.

SUBSTÂNCIAS RADIOMIMÉTICAS

Mustarda nitrogenada

- BERENBLUN, I. — J. Path. and Bact. 1929. T. 32, pg. 425.
 GILMANN e PH.LUPS — Science 103, 409 — 15, 1946.
 GOODMAN, R. e COLS. — Arch. Int. Med. 82:125 — 139, 1948.
 JACOBSON, L. O. e COLS. — J.A.M.A., 132:263 — 71, 1946.

Derivados da mustarda

- HADDOW A. etc. Nature, 1946:157, 503.
 HADDOW A. etc. Nature, 1948:162, 824.

HUGUENIN R. TRUKAUT e SARACINO — Semaine des Hôp. 1949, 25-3005-12.

Colchichina

DUSTIN, A.P. — LEEWENHOECK, — Vereeniging, 1935, pg. 7.

Uretana

LEFÈVRE, J. — C.R. Ac. Sc. 1939, T. 208, pg. 30.

HADDOW, A. e SAXTON, W.A. — Nature, Londres, 152:500, 1946.

PATERSON, THOMAS, HADDOW e WATKINSON — Lancet, 1:677, 1946.

RUNDLES, R.W. e DILLON — J. Clin. Invest. 29:1243, 1950.

Idem, 28:807, 1949.

Podofilina

SULLIVAN, M. — Bull. Johns Hopkins Hosp. 1949, T. 85, pg. 200.

Mercaptopurina

BURCHENAL, JOSEPH — MURPHUJ L. ELLISON, R. e KARNOFSKI, D.A.

J. Clin. Investigation, 32:557, 1953.

LITERATURA DIVERSA CONSULTADA:

Mustarda nitrogenada (técnica endovenosa).
KLOPP, C.T. e COLS. — Ann. Surg. 132:811, 1950.

BIERMANN, H. R. BYRON, R.L. e KELLY — Cancer Res. 11:236, 1951.

Trietilenimina (TEM)

KARNOFSKY, D.A. e cols. Arch. Int. Med. 87:477, 1951.

PATERSON, E. e BOLAND — J. Britisth. J. Cancer, 5:28, 1951.

Trietilenefosforamida (TEPA)

FARBER S. COLS. — Câncer — 6:135, 1953.

SYKES, M.P. — KARNOFSKY D.A. PHILIPS e BURCHENAL, J.H. — Cancer, 3:142, 193.

Myleran

HADDOW e TIMMIS, G.M. — Lancet, 264:207, 1953.

GALTON, D.A.G. — Lancet 264:280, 1953.

Tioguanina

CLARKE e COLS. — Cancer Research, 13:593, 1953.

ACTH, Cortisona e Anti-metabolitos

BURCHENAL, J. — III Congresso Internacional da Soc. Européa de Hematologia — Roma, Itália, 3 de outubro de 1951. Acta Hematológica, abril, 1952. Vol. VII, Fasc. IV.