

## Infusión Intra-Arterial en Cáncer Avanzado

Gonzalo Vargas Chacón\*

Alvaro Camacho Fernández\*\*

Este método consiste en la administración de un agente oncolítico dentro de una arteria que irriga el área de un tumor determinado. Ha sido utilizado con variado grado de respuesta desde que Klopp y colaboradores (15), y Bierman (4), independientemente reportaron esta técnica en 1950. La introducción de Sullivan y colaboradores (21) en 1959 de infusión arterial continua por largo tiempo, usando un antimetabolito en unión de la administración sistémica de su antagonista metabólico, aumentó grandemente su uso potencial y el interés general por el uso de este procedimiento. Más que inducir la muerte aguda de las células, como en una perfusión, la infusión fue propuesta para producir un desfavorable medio ambiente regional. Sullivan dice: "La razón para la administración de drogas por un tiempo largo, es basada en la tesis, de que la exposición prolongada de células cancerosas es necesaria para el efecto máximo del antimetabolito. Las células cancerosas son vulnerables solamente cuando ellas están sintetizando ácido desoxirribonucleico, esto ocurre antes de la división de la célula, por lo tanto es importante que sean expuestas a estos productos durante este período"; esto se logra por una elevada concentración diferencial del producto terapéutico en la zona tumoral comparada con la circulación general por la notable extracción de medicamento que atraviesa la primera red capilar. Como el crecimiento maligno no ha sido determinado exactamente se enfatiza sobre la importancia de mantener esta toxicidad por tiempo prolongado.

### SELECCION DE PACIENTES

Hemos tratado 25 pacientes con este procedimiento, todos menos uno, habían recibido previamente Roetgen terapia o cirugía previa, y clasificados como casos avanzados (cuadros No. 1, No. 2, No. 3). Cuando el estado general era malo en los pacientes de cabeza y cuello, se practicó la técnica con anestesia local; los casos pélvicos se tuvo el cuidado de que no presentaran infecciones en vías urinarias dado el peligro que representa administrar

\* Asistente del Servicio de Oncología. Hospital San Juan de Dios.

\*\* Asistente del Servicio de Oncología. Hospital San Juan de Dios.

antimetabolitos, especialmente metotrexate, con estos problemas. En general es preferible evitar el paciente con metástasis generalizadas, la médula ha de estar libre de infiltración tumoral, las plaquetas deben de estar dentro de límites normales, no presentar anemia de ser posible, y los glóbulos blancos permanecer también, hasta donde sea posible, dentro de límites normales. Esto por las implicaciones que pueden tener con la administración sostenida de estos productos. Además de los casos reportados en este trabajo, hubo un número de 10 casos, a los cuales no se les pudo llevar a cabo este procedimiento ya sea por problemas técnicos inmediatos, tales como imposibilidad de cateterización, como por ejemplo en la infiltración tumoral masiva de cara y cuello la cual nos impedía una adecuada técnica quirúrgica, entros casos el paciente se traccional el catéter y otros más por fallas mecánicas.

#### TECNICA

En todos los casos se usaron catéteres de polietileno (PE-60 o PE-90). En cabeza y cuello se usaron diferentes procedimientos (24) (27):

A - Punción percutánea de la carótida común y fijación del catéter a piel.

B - Exposición directa de la arteria carótida, cateterizando ya sea la carótida interna, carótida externa o alguna de sus ramas, fijando el catéter en el punto de entrada a la arteria y a la piel.

C - Introducción del catéter por vía retrógrada a la carótida externa por intermedio de la arteria temporal superficial, fijación a la arteria por ligadura y a la piel. Aparentemente este último es el procedimiento más recomendado en la actualidad. Otras areas canalizadas han sido las siguientes:

1. Pelvis: cateterización de la arteria hipogástrica por medio de laparatomía; en forma retrógrada por vía femoral y por vía de la arteria glútea superior.

2. Hígado: por vía de la arteria gastroepiploíca derecha, arteria gastroduodenal, o arteria hepática.

3. Estómago: por cateterización de la arteria gástrica izquierda y arterias gastroepiploícas.

Hay muchas descripciones acerca de las diferentes técnicas entre ellas la de Ansfield (1), Watkins (27), Clarkson (5), Freckman (7-8-9), Arich (2-3), Krakhoff (14), Laufe (16), Lawton (12), Mark (18), Sullivan (22-23-24-25), y Trusell (26).

---

CUADRO No. 1  
CABEZA Y CUELLO

Edad Sexo	Diagnóstico	Terapia Previa	Arteria Catet.	Dosis Drogo	Toxicidad	Respuesta objetiva Subjetiva
63 - M	Ca. paladar	Roent.	Carot. Ext.	MTX 50 mg.	-	Murió 24 horas post-op.
65 - F	Ca. mejilla	-	Carot. Ext.	MTX 50 mg.	-	4 años sobrevida exce- lente. Obs. y Subj.: excelente
60 - M	Ca. lengua	Roent.	Lingual	MTX 50 mg.	-	5 meses - buena res- puesta. Obj. - buena. Subj. - buena
45 - F	Ca. mejilla	Roent.	Carot. Ext.	MTX 50 mg.	Depresión medular	Ninguna
60 - M	Ca. cara avanzado	Rayos	Carot. Ext.	1 gr. 5 FU	-	Objetiv. buena Subjetiva buena 5 meses
25 - M	Osteosarcoma cara	Cirurgía	Carot. Ext.	5 FU	Clínica	Sin respuesta
47 - M	Ca. antromaxilar	Roent.	Carot. Ext.	1 gr. día- rio 5 FU	Clínica	Objetiva Subjetiva - 6 meses
68 - M	Ca. lengua	Rayos	Arteria lingual	5 FU 1 gr. día- rio	Clínica	Sin respuesta
25 - F	Tumor cerebral	Roent.	Carot. Ext.	MTX 50 mg.	-	Murió a las 72 hrs.
40 - M	Tumor cerebro	Cir. Rayos	Carot. Int.	MTX 50 mg.	Clínica	5 meses - subjetiva
42 - M	Tumor cerebro	Cir. Roent.	Carot. Int.	5 FU 1 gr. diario	Clínica	5 años Objet - Subjet. buena
55 - M	Tumor cerebro	Cir. Rayos	Carot. Int.	MTX 50 mg.	Clínica	Murió 8 días post-op.

CUADRO No. 2  
PELVIS

EDAD SEXO	DIAGNOSTICO	TERAPIA PREVA	ARTERIA CATETER.	DOSIS DROGA	TONICIDAD	RESPUESTA
58 - F	Ca. cérvix	Roent.	Glútea	5 FU 1 gr.	Clínica	Subj. 3 meses
29 - F	Ca. cérvix	Cirugía Rayos	Hipogást.	750 - 5FU	-	Ninguna
49 - F	Ca. cérvix	Rayos	Glútea	5 FU 750 mg.	Ninguna	8 meses obj-subj. buena
46 - F	Ca. cérvix	Roent.	Hipogást.	5 FU 500 mg.	-	3 meses obj-subj. buena
59 - F	Ca. cérvix	Rayos perfusión	Glútea	Mgs. diarios MTX. 50	Ninguna	Subj. 4 meses
35 - F	Coriocarcinoma	MTX. sis- témica	Femoral	MTX 50 diarios	Severa	Muere por aplasia medular 8 días después.

CUADRO No. 3

## ABDOMEN

EDAD SEXO	DIAGNOSTICO	TERAPIA PREVIA	ARTERIA CATET.	DOSIS DROGA	TONICIDAD	RESPUESTA
23 - M	Hepatoma	Ninguna	Gastro- piloica der.	5 FU 750 diarios	-	-
22 - M	Hepatoma	-	Gastro- piloica der.	5 mg. diarios MTX	-	Subjer.
25 - M	Hepatoma	-	Gastro- piloica der.	MTX 50 mg.	Clínica	Ninguna
45 - F	Hígado metastásico	-	Gastro- piloica	5 FU 1 gr.	-	3 años Obj - Subj.
60 - M	Ca. gástrico	Laparato- mía	Gástrica der.	5 FU 1 gr. diario	-	-
61 - M	Ca. gástrico	Gastro- entero	Gástrica derecha	5 FU	Ninguna	-
45 - M	Ca. gástrico	Laparato- mía	Gástrica derecha	1 gr. diario 5 FU	-	-

## MATERIAL

Para este procedimiento usamos en el Hospital San Juan de Dios una máquina Sigmamotor modelo TM 20-2, y en el Hospital México del Seguro Social un Sigmamotor modelo TM 20-4, ambas capacitadas para graduar la velocidad del disco, el volumen es graduado dependiendo de la velocidad que se le quiere dar al goteo. Con este procedimiento se calcula la dosis diaria y se mezcla en 1 litro de suero glucosado; el tubo de venoclisis pasa por el disco de la máquina, el cual oprime u "ordeña" a esta dependiendo de la velocidad, generalmente calculada de tal manera que el litro dure goteando 24 horas, la mezcla ha de estar supléndose cada 24 horas, en general el número de frascos total dependerá del estado del paciente, del grado de intoxicación y de los problemas que puedan presentarse con el catéter. En la actualidad introducimos en el suero diario una cantidad de heparina que varía de 3.000 a 5.000 unidades para evitar obstrucción del catéter. La remoción del catéter después de practicada la infusión en cabeza y cuello se realiza traccionando el catéter; una vez

extraído se practica presión moderada sobre la arteria, lo cual previene el sangrado o hematoma. Los catéteres abdominales son ligados y seccionados a ras de piel, sin que llegue a ocasionar ningún problema.

### DROGAS

El metotrexate fue la droga más usada, cuando se administró a dosis altas 50 mgrs diarios, simultáneamente se usó su antagonista en factor citrovarum-ácido folínico, forma IM 6 mgrs cada 6 horas. El 5 fluoracilo lo usamos a dosis que variaron de 750 mgrs a 1 gramo diario. Total de casos con metotrexate 11, con 5 fluoracilo 14.

### TOXICIDAD

En los casos tratados con este sistema es prudente practicar diariamente hemogramas completos y plaquetas, así como determinaciones frecuentes de nitrógeno no proteico y nitrógeno ureico, vigilar estrechamente cualquier signo o síntoma de toxicidad tales como mucositis, alopecia y reacciones generales como diarrea, vómitos, etc. Es bueno recalcar que en estos casos interesa producir y fundamentalmente es el objetivo el provocar un efecto máximo sobre el tumor, una toxicidad sistémica aceptable y controlable. Por eso se recalca en la necesidad de una selección cuidadosa de los pacientes evitando los pacientes gravemente debilitados a los que han recibido radiación reciente; en nuestros casos sinceramente la selección no fue como hubiera sido lo recomendado, lo cual representa una desventaja a nuestro favor. De los casos de cabeza y cuello tuvimos un caso de cáncer de paladar, en pésimas condiciones generales quymurió a las 24 horas, posiblemente a consecuencia de trombosis cerebral, dos casos más de tumores cerebrales fallecieron por la misma causa, en estos dos últimos casos la infusión fue en la carótida interna. De los casos que representaron depresión medular, en uno de ellos fue irreversible; se trataba de un coriocarcinoma muy avanzado, previamente tratado con poco resultado con metotrexate oral, la paciente sangraba profusamente a consecuencia de presentar metástasis vaginales y gran tumoración pélvica con severo dolor, como último recurso heroico le practicamos disección de la arteria femoral derecha, dada que la laparotomía era totalmente imposible y se le hizo administración de metotrexate concomitantemente con factor citrovorun I.M. cada 6 horas, a pesar de esto el cuadro de toxicidad fue tan severo que ninguna medida adicional logró sacarla del cuadro tóxico.

---

## RESPUESTA

Para poder valorar la respuesta nos guiamos por cambios objetivos y subjetivos (cuadro No. 4). En general obtuvimos una respuesta objetiva en 24% y subjetiva en 44%. Rogers (20) reporta en sus casos una respuesta total objetiva y subjetiva de 67% Watkins (27) y Sullivan reportan parcial o completa regresión objetiva en 79% y 12% respectivamente. Mason (19) encontró que en el 75% de sus casos lograron alivio notable del dolor. Freckman (6) tuvo respuesta en 44.9% de sus caso de 6 a 16 meses. Pero en general la respuesta al tratamiento señalado no puede valorarse o compararse con precisión, por ausencia de uniformidad de los métodos y técnicas de tratamiento, diversidad de productos y planes de dosificación (24). De cabeza y cuello, tenemos un único caso que no recibió tratamiento previo, la paciente presentaba un cáncer en la mejilla-mucosa, que perforó la piel, la lesión era de aproximadamente de 5 cms en su diámetro mayor, se le aplicó infusión con metotrexate a dosis altas durante 7 días, la respuesta fue excelente quedando una pequeña zona residual, el tratamiento se complementó con radioterapia y en la actualidad la paciente está libre de enfermedad. Otro caso excepcional fue el de un paciente con tumor cerebral irreseccable, previa craneotomía y biopsia, se le practicó una perfusión cerebral al mes el neurocirujano volvió a explorar logrando en esta ocasión su extirpación debido a que el tumor redujo notablemente su tamaño, varios meses después ante la evidencia de recidiva se le volvió a practicar quimioterapia ahora en forma de infusión en carótida interna, durante asintomático durante dos años, volvió a presentar síntomas y signos de recurrencia y se reexploró siendo la extirpación tumoral parcial, continuando luego con quimioterapia oral, falleciendo poco tiempo después, en total el paciente sobrevivió 3 años a partir de su diagnóstico de tumor cerebral. Entre los casos de hepatomas tuvimos una paciente con una respuesta altamente satisfactoria a la infusión practicada con 5 fluoracilo la la paciente sobrevivió 3 años, durante la mayor parte del tiempo en condiciones óptimas. En los casos de cáncer de cervix hubo respuestas hasta de 8 meses.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. La infusión intraarterial puede ser de beneficio en la paliación, en quienes otros métodos más convencionales han fracasado o están contraindicados.
  2. La frecuencia de serias complicaciones sugieren que esta forma de terapia debe ser manejada preferentemente por un equipo de médicos interesado y con experiencia en quimioterapia.
-

CUADRO No. 4

RESPUESTAS SUBJETIVAS	
1)	Mejoría del dolor.
2)	Mejoría del apetito.
3)	Sensación de bienestar
4)	Mejoría del sangrado (vaginal)
RESPUESTA OBJETIVA	
1)	Mejoría en cifras de hemoglobina.
2)	Cambios favorables en P.F.H.
3)	Mejoría en química sanguínea.
4)	Disminución de masas, palpable o visible.
5)	Respuesta favorable por cambios radiológicos. (Fiebre y cambios de peso no son fundamentales para clasificar).
SIN RESPUESTA	
1)	Sin cambios en la evolución de la enfermedad.
2)	Sin cambios en el estado clínico general.
3)	Empeorarán al recibir tratamiento.

3. Se practicó infusión intraarterial en 25 pacientes clasificados como cáncer avanzado, en los que las terapéuticas previas más agresivas como cirugía o rayos X habían fracasado. Se obtuvo respuesta objetiva en el 24 % de los pacientes y subjetiva en el 44 %. Creemos que los resultados no son tan satisfactorios como en otras series reportadas en la literatura, fundamentalmente por lo avanzado del proceso y las condiciones no siempre satisfactorias de nuestros casos, clasificados como desahuciados.

4. Creemos que con una mejor escogencia los resultados paliativos serán espectaculares.

5. En lo que respecta a las drogas anticancerosas, sólo 1 paciente falleció como consecuencia directa de la droga (metotrexate) a pesar del antídoto administrado. Vale la pena mencionar que esta paciente estuvo por espacio de 1 año, previo a la infusión, en tratamiento con agentes quimioterápicos orales y su estado general era pésimo.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 ANSFIELD, F. J., Ramírez, G., Skibba, J. L.: Intrahepatic arterial infusion with 5 fluorouracil. *Cancer* 28: 1147-1151, 1971.
  - 2 ARIEL, I. M.: Intraarterial chemotherapy for metastatic cancer to the brain; *Am. J. Surg.* 102:647-650, 1961.
  - 3 ARIEL, I. M., Pack, G. T.: Intra-arterial chemotherapy for cancer metastatic to liver. *Arch. Surg.* 91: 851-862, 1965.
  - 4 BIERMAN, H. R., Byron, R. L., Miller, E. R.: Effects of intraarterial administration of nitrog mustard. *Am. J. Med.* 8: 535, 1950.
  - 5 CLARKSON, B. and Lawrence, W.,: Perfusion and infusion techniques in cancer chemotherapy. *Med. Clin. N. Am.* 45: 689, 1961.
  - 6 FRECKMAN, H. A.: Results in 169 patients with cancer of the head and neck treated by intraarterial infusion therapy. *Am. J. Surg.* 124: 501-509, 1972.
  - 7 FRECKMAN, H. A.: Chemotherapy of breast cancer by regional intra-arterial infusion. *Cancer* 26:560, 1970.
  - 8 FRECKMAN, H. A., Méndez, F. L.: Chemotherapy for lung cancer by intra-aortic infusion. *J. Am. A.* 196: 5, 1966.
-

- 9 FRECKMAN, H. A.: Chemotherapy for metatasic colon rectal liver carcinoma. Intra-aortic infusion. *Cancer*. 28: 1152, 1971.
  - 10 FUJIMOTO, S., Yasushi, W., Katsuyuki, E.: Studies on preoperative cancer chemotherapy. *Cancer* 24: 433-441, 1969.
  - 11 HELMAN, P. Sealy, R., Malherbe, E.: Intra-arterial cytotoxic therapy and X ray therapy for cancer of the head and neck. *Am. J. Surgery*. 112: 606-608, 1966.
  - 12 HULKA, J. F., and Biesel, H. F.: Combined intra-arterial chemotherapy and radiation treatment for advanced cervical carcinoma. *Am. J. Obst. & Gynec.* 91: 486, 1965.
  - 13 HODGKINSON, C. P., and Boyce, A. R.: Prolonged intra-arterial therapy for advanced pelvic malignancy. *Cancer* 18: 1536-1543, 1965.
  - 14 KRAKHOFF, I. I., and Sullivan, R. D.: Intra-arterial nitrogen mustard in the treatment of pelvic cancer. *Ann. Intern. Med.* 48: 839, 1958.
  - 15 KLOPP, C. T., Alford, T. C.: Fractional intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride. *Ann. Surg.* 132: 811-832, 1950.
  - 16 LAUFE, L. E., Blockstein, R. S.: Infusion through inferior gluteal artery for pelvic cancer. *Obst. & Gynec.* 28: 650-659, 1966.
  - 17 LAWTON, R. I.: Transgluteal hypogastric arterial catheterization. *Cancer*. 18:893, 1965.
  - 18 MARK, J. L.: External carotid and internal iliac artery catheterization in cancer chemotherapy infusion. *Surg. Gynec & Obst.* 118: 596, 1964.
  - 19 MASON, J. H., Eidiger, A. J., Webb, R. S.: Quimioterapia del cáncer con inyección intra-arterial continua. *Clin. Quir. N. Am.*: 79-89, 1968.
  - 20 ROGERS, L. S.: Cancer chemotherapy by continuous intra arterial infusion. *Cancer* 17: 1365-1380, 1964.
-

- 21 SULLIVAN, R. D., Miller, E. and Sykes, M. P.: Antimetabolite combination cancer chemotherapy; effects of intra-arterial metotrexate intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer. *Cancer* 12: 1248-1262, 1959.
  - 22 SULLIVAN, R. D., Wood, A. M., Clifford, P.: Continuous intra arterial methotrexate with simultaneous, intermitent, intramuscular citrovorum factors therapy in carcinoma of the cervix. *Cancer chemotherapy Rep.* 8: 1-6, 1960.
  - 23 SULLIVAN, R. D. and PcPeak, C. J.: A favorable response in tongue cancer to arterial infusion chemotherapy. *J.A.M.A.*, 179: 293-295, 1962.
  - 24 SULLIVAN, R. D.: Continuous arterial infusion cancer chemotherapy. *Surg. Clin. N. Am.* 42: 365-388, 1962.
  - 25 SULLIVAN, R. D., Watkins, E.: Estado actual de la quimioterapia del cáncer por inyección arterial prolongada para tratar tumores sólidos. *Clin. Quirurg. N. Am.*: 769:783, 1967.
  - 26 TRUSSELL, R. R. and Mitford-Barberton, G. de B.: Carcinoma of the cervix treated with continuous intraarterial methotrexate and intermitent intramuscular leucovorin. *Lancet* 1:971-972, 1961.
  - 27 WATKINS, E., and Sullivan, R. D.: Cancer chemotherapy by prolonged arterial infusion. *Surg. Gynec. & Obst.* 1183-19, 1964.
-