

C2

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS -1971



**Quimioterapia Anti-Cancerosa  
Sistemática y Técnica**

CARLOS FERNANDO ANDRADE LARA

1971

## PLAN DE TESIS

- I.— INTRODUCCION
- II.— GENERALIDADES
- III.— MATERIAL Y METODOS
- IV.— MEDICAMENTOS
- V.— COMPLICACIONES
- VI.— RESULTADOS
- VII.— CONCLUSIONES
- VIII.— BIBLIOGRAFIA

## I.- INTRODUCCION

Los esfuerzos combinados de quimioterapia, bio-química y químicos orgánicos para encontrar una droga, o varias drogas asociadas terapéuticamente capaces, de extirpar o inactivar las células tumorales ha llevado al estudio de innumerables compuestos. La clasificación más aceptada ha sido la siguiente:

- a) Agentes citostáticos
- b) Metabolitos
- c) Antibióticos anti-tumorales

Su empirismo e irregularidad de acción en la aplicación humana ha producido una falta de confianza entre la clase médica, lo cual nos impide en muchos casos poder obtener la necesaria experiencia para lograr una mejor dosificación, un menor efecto tóxico y una mayor acción drogafumor.

Los conceptos actuales sobre tratamientos de las formas de cáncer sólidos e incurables son diversos y variados. El Cirujano trata el cáncer extirpándolo cuando se manifiesta localmente; cuando apenas aparece en varias localizaciones manda el enfermo a su compañero radioterapeuta. Esta última forma de tratamiento proporciona en muchos casos beneficios

Cuando el proceso patológico sigue evolucionando la radioterapia eficaz ya no resulta posible, y se llama al quimioterapeuta, oncólogo o médico para que ayude al tratamiento del paciente. En otro tiempo, la responsabilidad de administrar medicamentos oncolíticos se encargaba al hematólogo. Durante la década y media última, gran parte de esta responsabilidad la ha asumido con propiedad y con retraso, el internista especialista en oncología. La aparición de la oncología médica constituye una de las contribuciones recientes más notables para tratamiento de los pacientes con cáncer. Hemos de esperar que coordine todas las medidas aceptadas para cuidar de estos pacientes. No debe tener prejuicio para ningún método determinado de control del cáncer, como cirugía, radioterapia o quimioterapia, ya que los criterios para

tratamiento muchas veces son fluctuantes y no se hallan firmemente establecidos".(3)

Por ejemplo, al paso que en un país, en una institución o clínica el tratamiento del cáncer mamario primario es la forma más radical de extirpación quirúrgica, en otras clínicas el tratamiento de elección es la extirpación simple (o sin extirpación) combinada con radioterapia. No disponemos todavía de datos para saber con seguridad cuáles son las formas eficaces de tratamiento del cáncer mamario. Por lo tanto, el oncólogo debe recoger todos los nuevos datos y métodos de tratamiento que aparezcan sobre ésta y otras formas de cáncer. El oncólogo médico debe ocuparse de introducir y vigilar los métodos más nuevos de control de cáncer, y las medidas específicas para combatir las formas avanzadas de "tumores sólidos".

## II.- GENERALIDADES

En los últimos años se han creado métodos de quimioterapia de cáncer, que están en fase de elaboración clínica. Para algunas formas de cáncer avanzado pero limitado localmente. Esta forma de tratamiento es la inyección intra arterial continua de un medicamento anti-canceroso en el riego sanguíneo accesible de la región que ocupa el tumor. Utilizando un aparato de inyección portátil de pequeño volumen, se efectúa la inyección arterial continua durante las 24 horas del día en series repetidas de tratamiento de tres a seis semanas cada uno, alternando con la inyección de agua esterilizada durante varias semanas, en momentos de intoxicación local o general. Se logra así el bombardeo prolongado de las células cancerosas con medicamentos antitumorales, resultado de ello efectos antimetabólicos prolongados en la población localmente limitada de células tumorales.

El tratamiento se continúa así hasta que se logra la máxima respuesta tumoral (desaparición de los síntomas y regresión macroscópica del tumor). La inyección continua del medicamento, alternado con agua esterilizada, se ha llevado a

cabo con éxito durante períodos mayores de dos años.

"La base de la inyección arterial prolongado es la idea de que la vía arterial de administración brinda una concentración eficaz del medicamento antitumoral dentro de la neoplasia, y la terapéutica prolongada, logra la destrucción seriada de las células tumorales a medida que entran en la fase metabólica vulnerable. Como las células tumorales sólo son sensibles a los antimetabólicos durante el período de síntesis de ácido desoxiribonucleico, inmediatamente antes de que la célula se divida, la exposición prolongada de todas las poblaciones de células tumorales por cierto tiempo, incluyendo el "tiempo de duplicación" o período intermitótico, puede ser necesaria para efectuar una afección de todas las células de la población tumoral.

Diversos estudios sugieren que los tiempos de duplicación para la mayor parte de formas de cáncer humano pueden ser mayores de tres meses. Por lo tanto, parece que la terapéutica de inyección continua debe prolongarse por períodos de esta duración, o mayor, para afectar adversamente todas las poblaciones de células tumorales.

Hasta aquí 7 años después de iniciado este método de quimioterapia cancerosa regional, se han publicado muchos estudios frecuentemente divergentes y de utilidad variable en cuanto a las necesidades del tratamiento, resultados del mismo, complicaciones de técnicas y conclusiones acerca de la utilidad práctica de esta forma de administración medicamentosa

Vamos a examinar enseguida algunos motivos de la disparidad de opiniones en los informes de los investigadores, y presentaremos nuestras ideas sobre la aplicación y la utilidad de la quimioterapia por inyección arterial prolongada". (2)

"La quimioterapia intrarterial del cáncer fué popularizada hace unos años por Sullivan y Wathins, considerada todavía técnica experimental para tratamiento del cáncer la inyección intra-arterial en principios da buen resultado, muchas veces disminuyendo los síntomas en ocasiones, disminuyendo el volumen del tumor. A pesar de su empleo desde hace una

década, todavía sigue limitada por la toxicidad de los productos utilizados y hasta cierto punto, por los problemas mecánicos que plantea." (9)

La técnica de la inyección continua ha variado según los autores. La técnica particular de inserción del catéter utilizada en la Universidad de Illinois durante los últimos años que es la que nosotros usamos, ha producido un número relativamente pequeño de complicaciones mecánicas. Vamos a considerar nuestra técnica de administración de productos y la experiencia obtenida con ella.

### III.— MATERIAL Y METODOS

Los métodos de las técnicas de quimioterapia por inyección arterial que se han publicado son tantos y tan diversos como el número de informes impresos. Algunos autores emplean estrictamente la introducción percutánea de sondas en la sangre arterial del tumor, otros indican que sólo es factible la inserción operatoria de la sonda tratamiento. Consideramos que ambos métodos de introducción de sonda tienen valor, según las circunstancias clínicas.

#### *Inserción Percutánea de la Sonda:*

Las arterias accesibles de las extremidades, la aorta, y las carótidas primitivas o internas, suelen poderse sondar fácilmente por este método. Se inserta en el vaso una aguja de pared delgada de calibre adecuado; se introduce la sonda pequeña de teflón a través de la aguja, en dirección anterógrada o retrógrada, hasta el lugar deseado del vaso; luego se extrae la aguja deslizándola encima de la sonda. Deben quedar dentro del vaso varios centímetros de sonda, para evitar el desplazamiento.

Este método de introducción de la sonda se usa en pacientes en quienes por mal estado general, deben evitarse la anestesia prolongada y la cirugía. Sin embargo, hay que insistir

en que las sondas introducidas atravesando la piel no permiten la inyección prolongada, porque con ellas son frecuentes las complicaciones, en particular las infecciones. En tales pacientes, si hay señales de buena respuesta cuando mejora el estado físico, se recomienda introducir nuevamente las sondas con técnicas quirúrgicas abierta en la arteria correspondiente." (3)

#### *Introducción Directa (operatoria) de la sonda:*

Método que usamos rutinariamente, en la mayor parte de las situaciones, por ejemplo para las arterias hipogástricas, carótidas, subclávea, vertebral, hepática, y para arterias inaccesibles, preferimos la exposición quirúrgica abierta del vaso, de manera que la sonda pueda introducirse con precisión y fijarse quirúrgicamente a la pared vascular. Las sondas se introducen sin ligar la arteria principal ni tampoco de las ramas que riegan el tumor. Se utilizan varios métodos:

- 1) Introducción de la sonda a través de una aguja de pared delgada que ha penetrado en los vasos expuestos.
- 2) Inserción a través de una pequeña herida efectuada a un lado del vaso ocluido temporalmente.
- 3) Introducción de una pequeña rama ligada de la arteria, que no riega la región tumoral.
- 4) Empleo de una sonda especial con una aguja dilatada en su punta. Este método es útil cuando la arteria está rodeada de tumor o se halla en la profundidad de una herida quirúrgica.

#### *Técnica de canulación arterial:*

El vaso más frecuentemente utilizado para insertar el catéter de inyección continua es una rama de una arteria principal que riega el área que se va a tratar. La ventaja de este método es que la rama seleccionada puede ligarse o cortarse sin dificultad al riego sanguíneo de la zona correspondiente. En ocasiones no se dispone de una tributaria adecuada, y el catéter

debe introducirse en el vaso principal.

### 1. *INSERCIÓN RETROGRADA DEL CATÉTER EN UNA RAMA ARTERIAL.*

Se selecciona la rama arterial adecuada y se aísla en una distancia de 2 cms. después de ligadura distal, se fija alrededor de la misma en forma laxa una cinta de caucho esterilizado de 2 a 3 cms. de ancho, con un punto de colchonero ha de ser aproximadamente una vez y media del diámetro del vaso (distancia entre a y b) El punto de colchonero de MERCILENE 4-0. Con control proximal, se inserta un catéter de polietileno de calibre 18 o 20, lleno de solución salina heparinizada, mediante un arteriotoma transversal y se introduce en dirección proximal hasta el vaso principal. El punto de colchonero se liga fijando la tira de caucho con tensión suficiente para que la tracción moderada sobre el catéter no lo desaloje.

Pueden utilizarse puntos separados a nivel de los bordes para ajustar la tensión de la cinta de caucho. Con este método no se compromete la luz de la sonda, y en caso de necesidad puede colocarse una segunda cinta de caucho en forma similar para mayor seguridad." (4).

### 2. *CATETERISMO DIRECTO DE UNA ARTERIA IMPORTANTE CON LA TÉCNICA DEL PARCHÉ:*

La inserción de un catéter directamente en un vaso importante, como carótida primitiva, humeral, ilíaca primitiva o femoral, puede efectuarse utilizando la técnica del parche de caucho.

Se pone a tensión una tira de caucho de 4 a 5 cms. de ancho. Se hace un agujero en el centro de una aguja de Keith y se inserta allí el catéter. Cuando se libera la tensión el caucho se contrae alrededor de la sonda, ésta se inserta a través de una pequeña arteriotomía transversa y se introduce hasta la posición deseada. Se recorta en bisel la tira de caucho y se fija a la adventicia de la arteria con cuatro puntos de colchonero de MERCILENE 4-0.

### 3. *FIJACIÓN DE LA SONDA A LA PIEL*

La sonda puede hacerse salir a través del extremo de la incisión mediante una pequeña herida separada por transficción. Se recomienda la fijación adicional a nivel de la piel, mediante una pequeña porción de tela adhesiva de 1 a 5 cm. de ancho rodeando la sonda a nivel de la piel, y suturada a ésta con uno o dos puntos separados. Esta técnica evita la oclusión de la sonda, que puede producirse si ésta se fija a la piel con puntos solamente.

La inyección intra-arterial continua con sondas insertas en esta forma no ha tenido complicaciones ni fugas, ni ha permitido el deslizamiento de la sonda. Hecho de particular importancia, la sonda puede extraerse más tarde sin miedo a la hemorragia, por virtud de la acción de válvula que tiene la cinta de caucho. No hemos observado ningún caso de reacción de cuerpo extraño ni la expulsión de la cinta de caucho en nuestra serie.

#### *Verificación de la posición de la sonda:*

La posición de la sonda puede comprobarse por la palpación, por arteriografía operatoria, o inyectando fluoresceína al 5 por 100. La palpación no suele merecer confianza porque la sonda muchas veces es difícil de palpar en un vaso de gran calibre. Las arteriografías requieren más equipo y consumen más tiempo.

La técnica de fluoresceína es segura, fácil de emplear y requiere un mínimo de material. Lo único necesario es una fuente de luz ultravioleta. Después de inyectar dos o tres ml. de solución de fluoresceína, la zona regada muestra fluorescencia brillante cuando se expone a la luz ultravioleta. Puede ser necesario el reajuste de la sonda. La inyección de fluoresceína puede producir dolor si la sonda se ha colocado en una rama de la carótida externa con todo el colorante penetrando en una rama menor. Esto se confirma si el colorante queda localizado en una zona indicando la necesidad de reajustar el catéter.

Tan pronto se ha comprobado la posición del catéter, debe conectarse al aparato de inyección continua.

Hemos empleado un saco de plástico que contenía el agente quimioterápico disuelto en un 1000 ml. de glucosa al 5 por 100 en agua. Cada saco sirve para inyectar durante 24 horas. Para evitar la coagulación se añaden a la solución 20 mg. de heparina sódica.

Se logra la inyección continua mediante el inyector a presión de TENWAL.

Si no se empieza la inyección inmediatamente es fácil que se produzca coagulación; por lo tanto, se recomienda limpiarlo periódicamente con solución salina, hasta establecer la conexión. Esta acción de bomba ha resultado particularmente deseable para nosotros porque no resulta costosa, es sencilla, no permite la penetración de aire y hace que la mayor parte de pacientes puedan seguir en plan ambulatorio bajo supervisión.

#### *Consideraciones técnicas relacionadas con la zona de inyección*

En nuestras manos la inyección arterial se ha limitado principalmente a tres zonas:

- 1) cabeza y cuello
- 2) extremidades
- 3) hígado

Nos vamos a ocupar solamente de estas tres áreas; cada una plantea un problema diferente, que estudiaremos en conjunto a propósito de los medicamentos usados.

#### *Cuello y Cabeza:*

La inyección arterial continua para lesiones de cabeza y cuello se ha limitado a los tumores regados por la carótida externa. No hemos efectuado inyecciones en el cerebro.

La técnica preferida es la inserción retrógrada de un catéter siguiendo la arteria temporal superficial, por los siguientes motivos:

- 1) La intervención puede efectuarse con anestesia local
- 2) Como no se exponen los vasos principales del cuello, no hay peligro de "estallido" de la carótida se produjera infección de la herida.
- 3) Se evita el peligro de hemorragia importante.
- 4) No hay incisiones en el cuello que puedan interferir con futuras intervenciones quirúrgicas.
- 5) Finalmente, en pacientes con tumores voluminosos por encima de la bifurcación de la carótida se evitan los problemas de exposición y diseminación del tumor.

La arteria temporal superficial se palpa y expone fácilmente empleando una incisión vertical de unos 2.5 cms. de largo inmediatamente por delante de la oreja. A este nivel la arteria es muy tortuosa, y puede ser difícil introducir el catéter. Sin embargo, se diseca con cuidado en dirección proximal unos 6 a 8 mm. en la substancia de la parótida, puede introducirse fácilmente la sonda hasta la bifurcación de la carótida en casi todos los casos. Después de la ligadura distal." (7)

Si se presentan dificultades para penetrar el catéter, hay que cambiar el calibre de éste, o cortar diagonalmente el extremo para facilitar la manipulación.

Si todas las medidas fracasan, se introduce la sonda en la arteria carótida externa por vía de la arteria tiroidea superior.

En este punto se inyecta lentamente la fluoresceína y se determina la distribución periférica del colorante utilizando una lámpara de WOODS.

Si la sonda se introduce hasta aquí, la inyección inicial de fluoresceína causará fluorescencia del ojo siguiendo la rama oftálmica de la carótida interna. Aunque la mayor parte de la rama oftálmica de fluorescencia desaparezca en plazo de 5 a 10 minutos, queda bastante para que con inyecciones subsiguientes no resulte posible la localización exacta de la punta de la sonda. Si se efectúa la primera inyección a unos 7 cm. la sonda puede

hacerse penetrar lentamente hasta que las inyecciones repetidas hacen que aparezca fluorescencia en lengua y cuello, indicando que el colorante está penetrado en las arterias lingual y toroides superior. Generalmente la sonda se introduce entre 7 y 9 cm. Creemos que estos detalles merecen ser tenidos en cuenta no sólo para evitar la inyección del cerebro sino también para evitar problemas secundarios a una embolia aérea o al desalojamiento de un coágulo por la sonda. Para tumores que cruzan la línea media se insertan sondas bilaterales. Se han empleado dos productos para inyecciones de cabeza y cuello, el metotrexate y el 5-Fluoreuracilo. El metotrexato se administra en dosis de 50 mlgs. al día junto con factor citrovorum, 6 mg. cada 6 horas por vía intramuscular. Cuando están indicadas las inyecciones bilaterales, esta dosis puede dividirse por igual en cada lado del cuello. La inyección se continúa hasta que aparecen signos de toxicidad intensa local o general (a los 6 o 12 días). El 5-Fu. en dosis de 8 a 15 mg/kg/ al día también puede utilizarse para lesiones epidermoides de cabeza y cuello. Ambos productos han logrado mejoría; sin embargo, la toxicidad ha sido menor con el metotrexate. En la actualidad la terapéutica continúa de metotrexato se combina con la radioterapia simultánea en todas las inyecciones de cabeza y cuello. No hemos observado aumento de morbilidad con esta terapéutica combinada. No hemos utilizado el 5-fluoroacilo en terapéutica combinada.

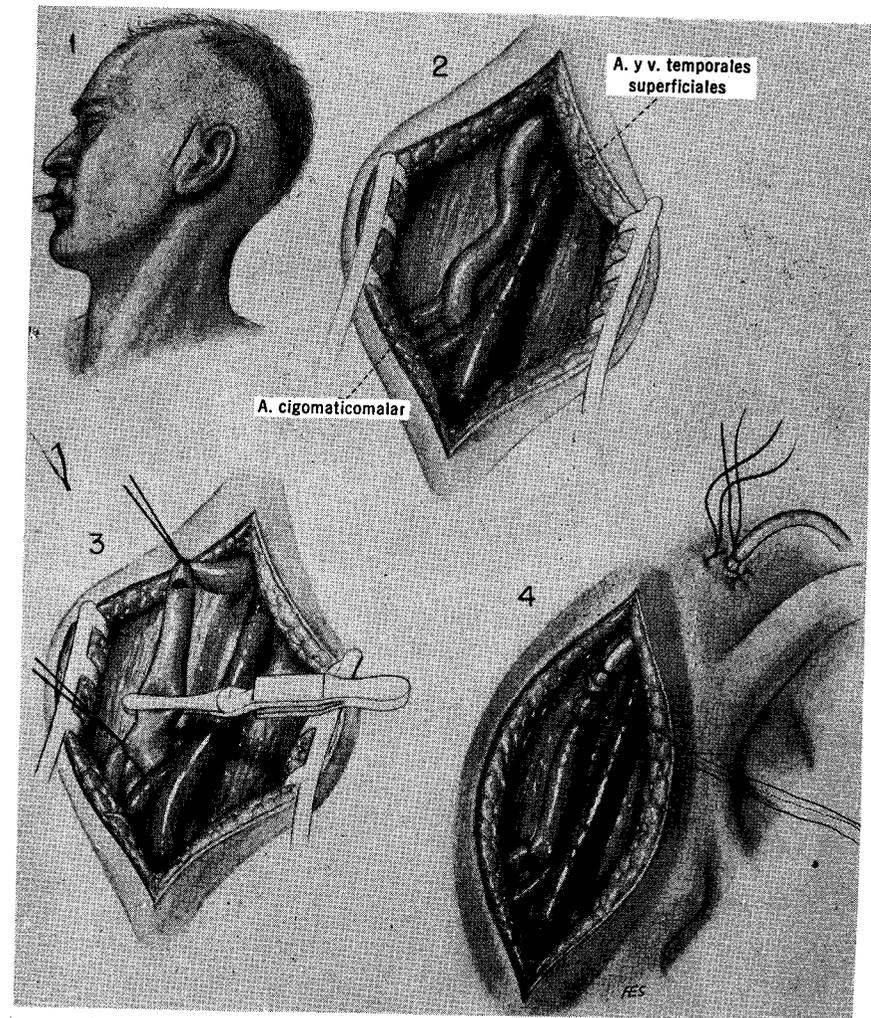


Fig.— 1.- Descripción en la siguiente página.

**FIGURA 1.— Introducción retrógrada de una sonda por la ARTERIA TEMPORAL SUPERFICIAL'**

- 1 A— Posición del paciente anestesiado (con anestesia local) con incisión vertical delante de la oreja.
- 2 B— Exposición de arteria y vena temporales superficiales. A veces la vena puede estar delante de la arteria. Se disecciona la arteria cigomaticoorbitaria y se expone una longitud suficiente de arteria temporal superficial para que pueda ponerse tenso el segmento inferior de ese vaso tortuoso.
- 3 C— Se liga la arteria temporal superficial y se endereza el vaso ejerciendo tensión sobre la ligadura. La tensión se ejerce con una ligadura ocluyendo la rama cigomaticoorbitaria del vaso.
- 4 D— Se ha introducido una sonda para la inyección de quimioterápico hasta el nivel deseado en la arteria carótida primitiva. La sonda se fija anulando la ligadura de la arteria temporal suficientemente para causar un surco en la pared de la sonda — las ligaduras inferiores que rodean la sonda se anudan sin tensión y no evitarían el desplazamiento de la sonda. La sonda se hace salir a la superficie cutánea empleando una herida por transfixión separada. Esta herida se cierra estrechamente con sutura de nylon de monofilamento. Un punto de nylon de monofilamento vecino de la herida por transfixión se une a una ligadura de seda que forma surco en la sonda.

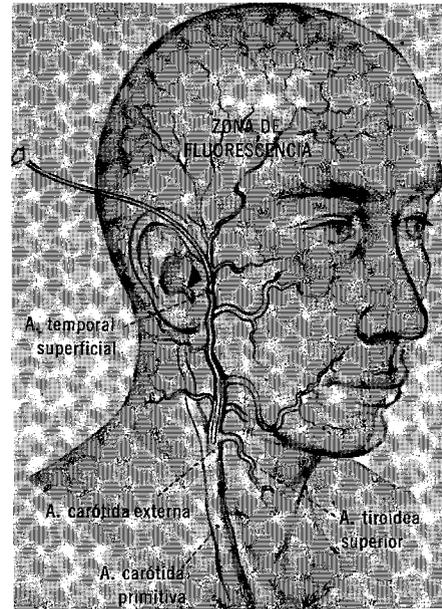


Figura 2.— Canulación retrógrada de la Arteria carótida externa por vía de la temporal superficial.

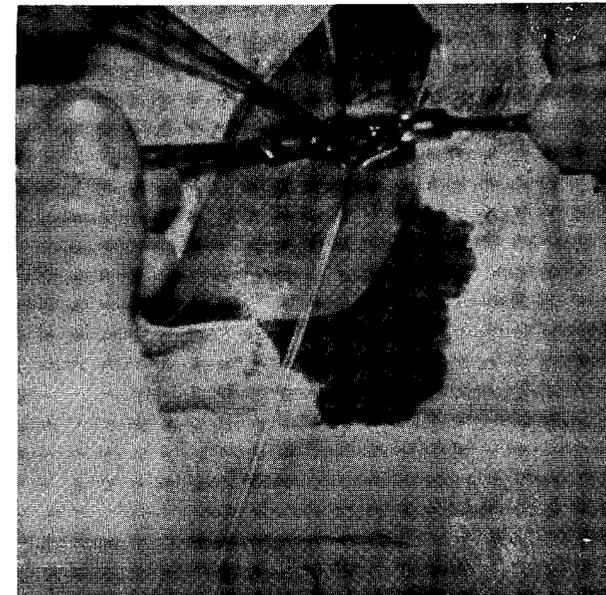


Figura 3.— Visualización de la arteria temporal superficial.

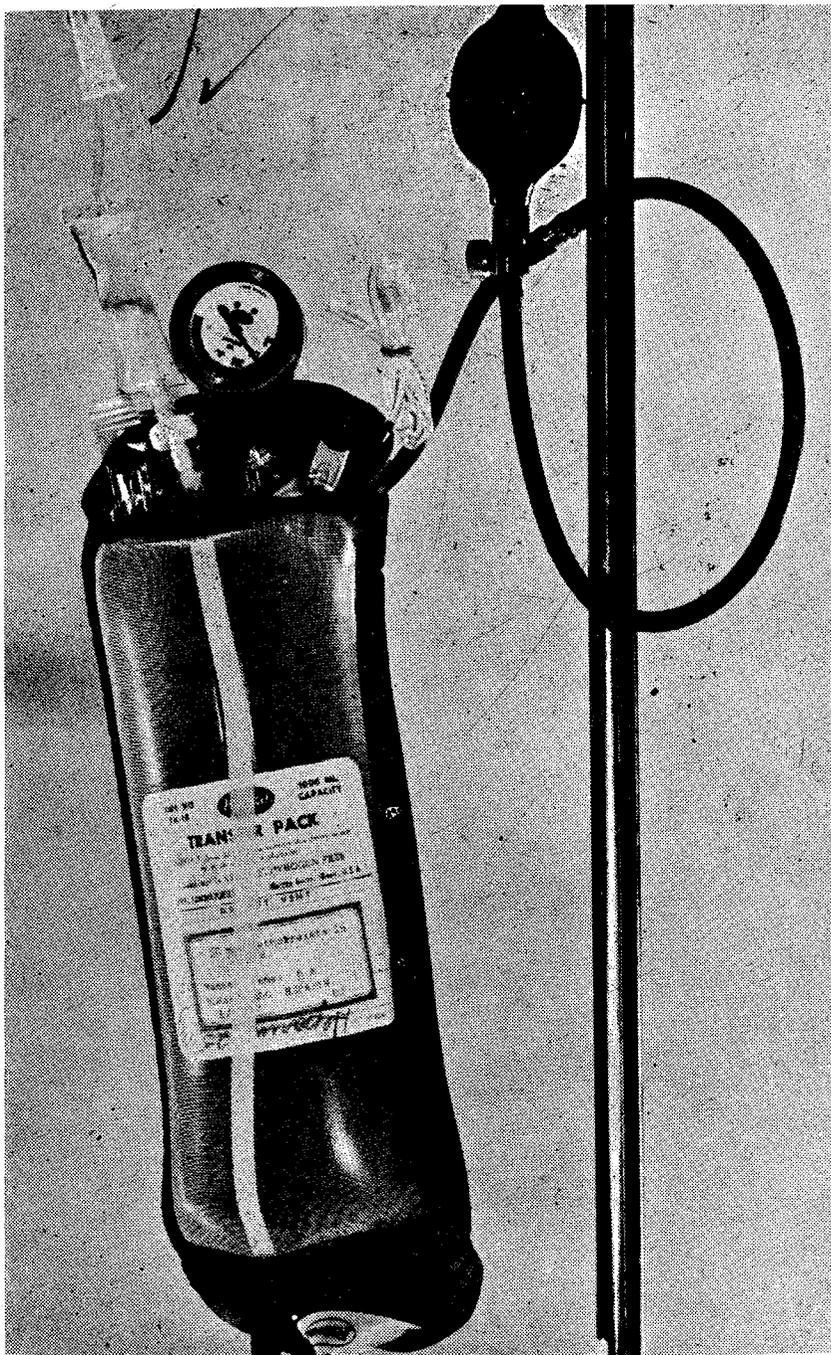


Figura 6.— Inyector a presión FENWAL. (1)

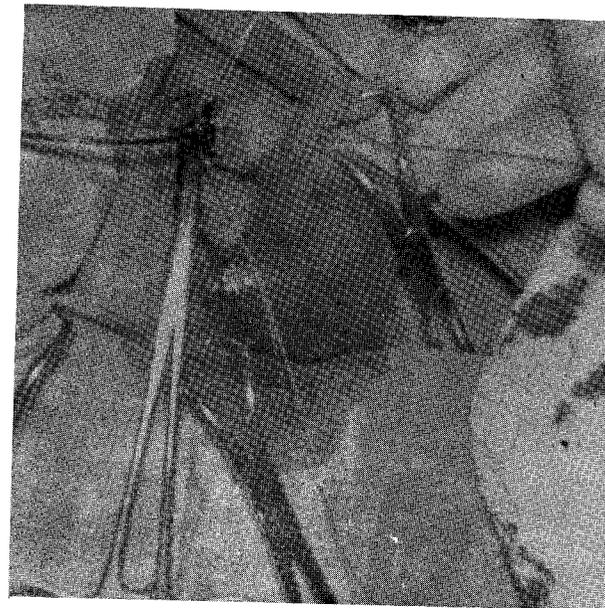
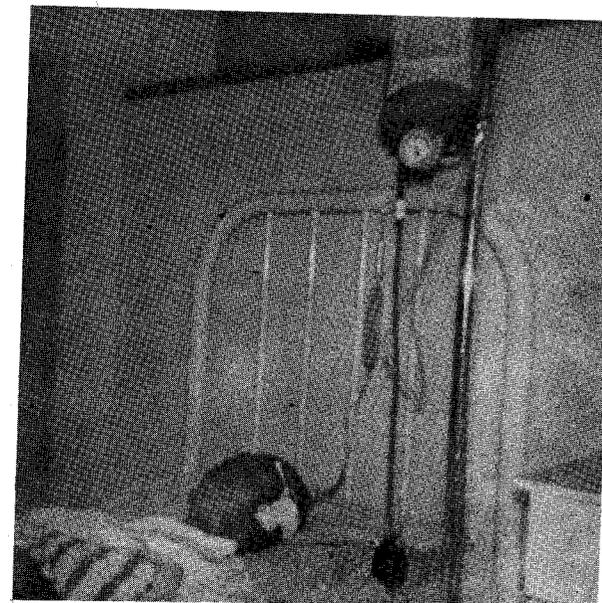
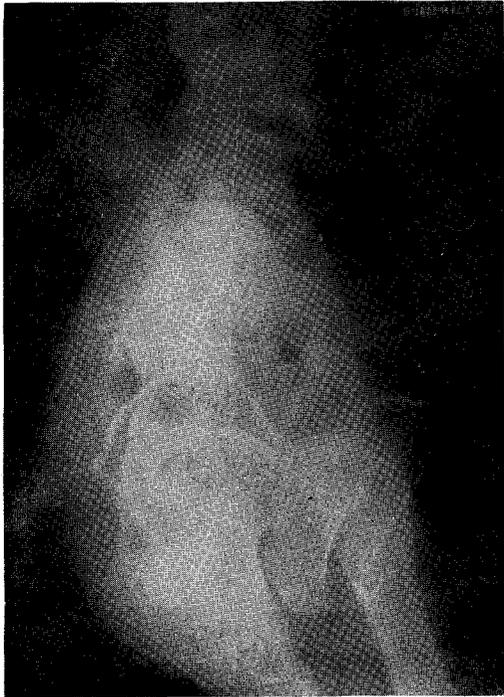


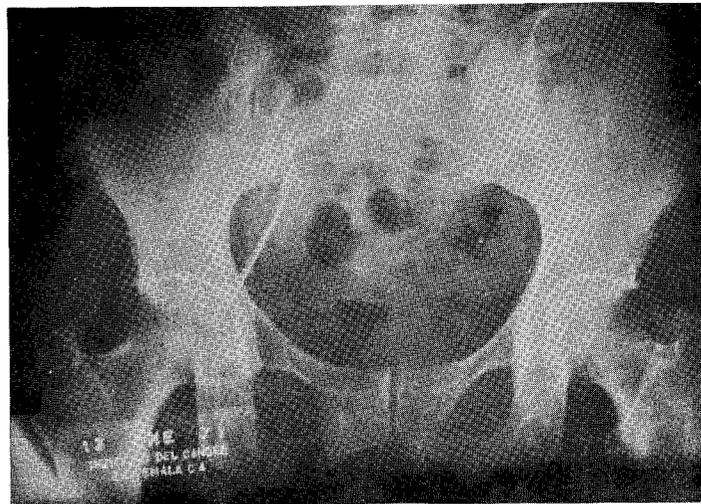
Figura 4.— Insección del tubo de polietileno en la arteria temporal superficial.

Figura 5.— Paciente recibiendo perfusión por la arteria antes mencionada.





Melanoma extenso del glúteo, arteriograma retrógrado por sonda colocada en arteria glútea. (vista lateral).



Melanoma extenso del glúteo, arteriograma retrógrado por sonda colocada en arteria glútea. (vista antero posterior)

### Hígado:

Utilizando la técnica de la "rama arterial" hemos inyectado el hígado penetrando:

- 1) en la arteria gastroepiplóica derecha
- 2) en la coronaria estomáquica
- 3) en la gastroduodenal

Generalmente la arteria gastroepiplóica derecha la primera que se ensaya, porque es la más accesible, especialmente en pacientes que han sufrido previamente intervenciones de cirugía abdominal o que tienen gran hepatomegalia. Una vez más se emplea fluoresceína y lámpara de WOODS para tener la seguridad de la posición de la sonda en la arteria hepática; se hace salir al exterior por una herida de transfixión; nunca hemos observado hemorragia al extraerla. En casi todos los casos hay un flojo retrógrado rojo intenso de hemorragia procedente de la sonda inmediatamente antes de extraerla.

Se ha utilizado el 5-FU para todas las inyecciones de hígado, excepto las primeras que efectuamos, en dosis de 15 mlgr/kg/ día hasta que aparezcan signos de toxicidad. El hígado puede tolerar grandes dosis de 5-Fluorouracilo, en nuestra experiencia han sido frecuentes las inyecciones de 15 a 30 días de duración. Esto ha sido bien tolerado incluso por pacientes muy frágiles.

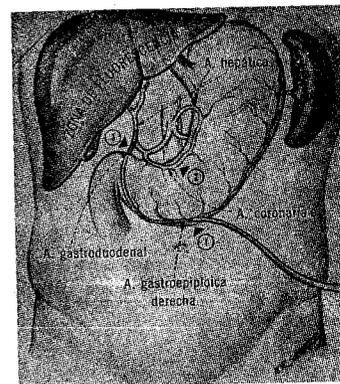
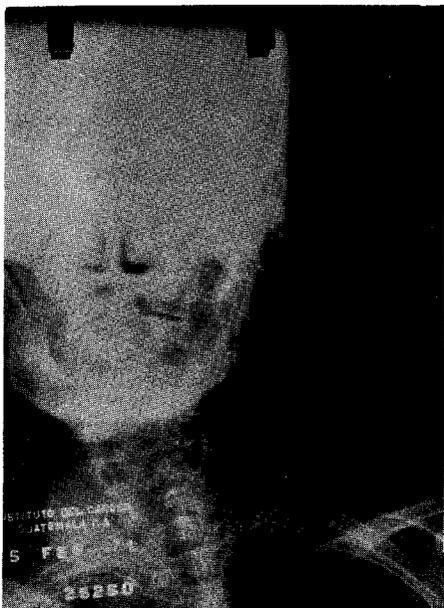


Figura 7.— Canulación de la arteria hepática.



Caso: Ca. del Antro.  
Arteriograma retrógrado para visualizar zona de irrigación.

### *Extremidades*

El brazo y la mano pueden inyectarse con sondas colocadas en una rama de la arteria humeral, en la parte alta del brazo. No se han insertado sondas en el antebrazo porque tenemos que la trombosis es más probable que se produzca en vasos menores. También se han pasado sondas en dirección proximal para regar la zona del hombro.

## IV.— MEDICAMENTOS

El primer problema que nos plantea la aplicación de la droga es el de su toxicidad, por lo que antes de comenzar el tratamiento debemos realizar un estudio del paciente. Principalmente, examinaremos su función renal, hepática, el estado de su médula ósea, proteínas plasmáticas, etc.

“Sabemos que la acción tóxica va ligada al efecto terapéutico y que a mayor efecto terapéutico menor toxicidad y viceversa.

Este fenómeno se explica aplicando el principio de la forma activa permanente transitoriamente bloqueada por cambios químicos adecuados y de esta forma la deja inerte y bien tolerada. A este fenómeno lo denominamos “modo de transporte.” La forma altamente activa será entonces liberada en el sitio de acción, preferentemente en el tejido del tumor, utilizando las propiedades bioquímicas específicas de este último. Si actualmente se hubiera logrado obtener un agente que cumpliera estas condiciones, la toxicidad sería muy reducida y, sin embargo, el efecto terapéutico notablemente aumentado, ya que el efecto tumoricida se realizaría sobre la zona tumoral y su paso por la sangre no produciría ningún efecto tóxico.” (3)

Sin embargo, estos inconvenientes debemos reducirlos al mínimo, realizando un estudio de la dosis a aplicar y su forma de administración. Comenzamos para todos los casos con dosis altas para ir manteniéndolas o reduciéndolas gradualmente según los síntomas clínicos y hematológicos que vayan apareciendo.

En ningún caso podemos ni debemos mantener una dosis estable durante largos períodos ya que los fenómenos de intolerancia harán su aparición más rápidamente, aún habiendo conseguido un buen efecto tumoricida, la acción tóxica prevalecerá en la mayoría de los casos y el estado del enfermo empeorará notablemente; por tanto, realizaremos una terapéutica flexible superditándonos siempre a mantener el mayor efecto terapéutico sin provocar una toxicidad que en muchos casos resulta irreversible.

### *Droga asociada a Telecobaltoterapia o Radioterapia:*

Son muchos los casos publicados en la bibliografía referentes a la acción beneficiosa o sumación de efectos que la asociación de estas dos terapéuticas ha proporcionado. Cuando el estado general del enfermo lo permite, instauramos un tratamiento combinado, teniendo en cuenta que las dosis deben ser siempre menores que las utilizadas con la droga sola. En la

mayoría de los casos la aplicación de la droga la realizamos cuando la acción ionizante de la radiación ha concluído. En estas condiciones, esta radiación debemos realizar una vigilancia más severa, ya que los fenómenos de intolerancia suelen ser más rápidos y revestir mayor gravedad.

#### *Droga asociada a cirugía*

Terapéutica poco utilizada, ya que es preciso una estrecha colaboración entre los servicios de cirugía y el quimioterapeuta, que en la mayoría de los casos no es posible llevar a cabo por el escepticismo reinante entre los cirujanos sobre el valor de la droga. En los casos que esta colaboración fue realizada, las remisiones obtenidas fueron más duraderas. Creemos, como más adelante se expondrá, que las modernas técnicas de perfusión harán posible una estrecha colaboración.

#### *Combinación de varias drogas:*

Es de vital importancia la asociación de varias drogas para el tratamiento de los tumores malignos. HANSCHKA ha revelado que una neoplasia está compuesta de diferentes tipos de células malignas. Es por tanto, posible que cada tipo de célula requiera una quimioterapia distinta.

Esta sugerencia de que la quimioterapia dirigida contra una población eterogénea de células neoplásticas requiere combinaciones de drogas, no tendría validez sin la confirmación de datos biológicos en vivo.

Como referencia a estas combinaciones, diremos que los ensayos de agentes quimioterápicos en lesiones metastáticas del mismo tumor han revelado una pronunciada variación en el grado de respuesta, que oscila entre la completa desaparición y la no obtención de efecto alguno.

“Esto nos sugiere que existe una variación en la susceptibilidad a las drogas de células malignas del mismo tumor. Animados por estos descubrimientos, se han dado a conocer muchas combinaciones, de compuestos que tienen su interés

clínico potencial; sin embargo, tales combinaciones, que son efectivas en tumores incipientes, no han logrado alcanzar el mismo grado de actividad anticancerosa en tumores avanzados.” (3)

El estudio de los posibles mecanismos biológicos que toman parte en la habilidad de las grandes masas de tumor para bloquear el efecto quimioterapéutico, ha hecho que se excluya la edad de las células tumorales, la posible existencia diferencial en la cantidad de la droga fijada en tumores pequeños en relación a los grandes y la topografía de la implantación tumoral.” (3)

Otros estudios han revelado que la administración concomitante de cortisona con una droga capaz de producir efectos curativos, bajo determinadas condiciones experimentales, bloqueó el efecto curativo.

Estos estudios sugieren que el efecto quimioterápico es el producto de una interacción del agente anticanceroso y fenómenos inmunes del enfermo que resultan en la destrucción de todas las células cancerosas.

Por tanto es necesaria una quimioterapia de combinación:

- 1) droga con factores inmunitarios
- 2) combinaciones de drogas con factores inmunitarios.

Podemos considerar como más eficaz la asociación de drogas con factores inmunitarios, habiéndose visto una acción mucho más intensa en tumores grandes y avanzados.

## V.— COMPLICACIONES

La complicación más frecuente que se observa es la coagulación de la sangre dentro de la sonda. Esto puede ocurrir a pesar de heparinizar el líquido de infusión. Los coágulos suelen poderse desalojar lavando la sonda con solución salina

heparinizada. Hay que utilizar una pequeña jeringa, en particular una jeringa de tuberculina, que permite aplicar una presión mucho mayor que una jeringa de 10 a 30 ml.

La formación de coágulos puede evitarse conservando la inyección constante mediante el infusor de FENWAL. Esto se logra con vigilancia estrecha hecha por los médicos, enfermeras, incluso por el propio paciente. Por este motivo, enfermos, en particular los sometidos a inyección continua de hígado, quedan internados en una unidad de cuidado intensivo. La embolia aérea sólo es peligrosa en el sistema de la arteria carótida. Puede evitarse fácilmente haciendo que el tubo de inyección y el saco estén totalmente libres de burbujas de aire cuando se inicia la inyección durante los cambios subsiguientes de los sacos de plástico conteniendo el líquido de infusión.

El siguiente problema importante es el desplazamiento o la angulación de la sonda. Estas son dificultades frecuentes porque permitimos a nuestros pacientes la ambulación, ya que la inyección continúa durante varios días. El desalojamiento de la sonda es más probable que se produzca en pacientes seniles, desorientados o irresponsables. En ellos la inyección continua debe evitarse. Fijando la sonda a la piel con un poco de tela adhesiva, en la forma antes descrita, se ha producido el mínimum de esta dificultad. En ocasiones, alrededor de la sonda hay eritema, intraduración local e hipersensibilidad. Esto se resuelve fácilmente aplicando compresas calientes. No suele resultar necesario extraer la sonda. Se ha señalado hemorragia del tumor secundario (necrótica) necrosis. Esto suele poderse evitar mediante presión local intermitente. La hemorragia local al tiempo de extraer la sonda no ha planteado problemas en ninguno de nuestros casos, desde que utilizamos la técnica de la cinta de caucho.

*Complicaciones de la perfusión. Complicaciones no referidas ciertamente a la perfusión:*

Infeción de heridas

Piel seca o seroma

Complicaciones pulmonares (Neumonitis, atelectasias, derrames)

Taquicardia

Trombosis Trobofreatitis superficial

Reacciones por transfusión

Hemorragias gastrointestinales

Arritmias

Parada cardíaca

Fallo renal

Evisceración

Obstrucción intestinal

*Complicaciones probablemente referidas al procedimiento de perfusión:*

Edema persistente o fuerte

Hemorragia post-operatoria después de arteriotomía

Trombosis venosa

Embolia pulmonar

Oclusión arterial

*Complicación exclusiva de médula ósea. Depresión probablemente relacionada con la perfusión:*

Eritema, equimosis, necrosis

Alopecia

Complicación gastrointestinal

Diarrea

Estomatitis

Náuseas y vómitos persistentes

Lesiones nerviosas

Parálisis del plexo bronquial

Parestesias del brazo

Parálisis de pierna

Deterioro o parálisis del 8-12 y 7 par nervioso (3)

## VI.— RESULTADOS

El 75 por 100 de nuestros pacientes lograron alivio notable de dolor la tercera parte ocurrieron en respuesta objetiva del tumor que duró de 3 semanas a 3 meses. En la actualidad tenemos enfermos que llevan más de 4 meses del tratamiento inicial. Todos los enfermos que están recibiendo quimioterapia por inyección continua reciben simultáneamente radioterapia, a consecuencia en nuestra experiencia inicial de recibidas tempranas si se utilizaba la quimioterapia, solamente.

Hemos reservado la quimioterapia de inyección continua para los pacientes con enfermedad muy avanzada no extirpable en quienes se había agotado todos los medios corrientes de tratamiento.

### *Valoración de los resultados:*

La respuesta al tratamiento señalada por varios investigadores, no puede valorarse o compararse con precisión, por ausencia de uniformidades los métodos y técnicas del tratamiento, diversidad de productos y planes de dosificación, duraciones diferentes del tratamiento, diferencias en la selección

de pacientes y empleo concomitante frecuente de otras terapéuticas anticancerosas como resección quirúrgica y radioterapia.

Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello y otros tipos de cáncer que pueden valorarse directamente y en quienes se ensayó el método, lograron regresión completa del tumor con mejoría clínica.

La duración de la remisión ha variado; suele ser de pocos meses hasta varios años. Los mejores resultados se han obtenido de cánceres de cabeza, cuello, encéfalo y cánceres primarios y secundarios de hígado, vesícula biliar y conductos biliares.

## VII;— CONCLUSIONES

- 1) En el presente estudio hemos realizado un detenido examen de los diversos factores que actualmente debemos tener en cuenta al instaurar un tratamiento con agentes quimioterápicos.
- 2) La combinación de varias drogas, las perfusiones intra-arteriales, las infiltraciones tópicas, la iontoforesis, las aplicaciones intracarvitarias, etc; son una muestra de las diversas técnicas que podemos utilizar en quimioterapia anti-cancerosa.
- 3) En asociación con otras técnicas, cirugía y radiaciones ionizantes, estamos realizando una colaboración cada día más estrecha con el fin de encontrar una sumación de efectos, sobre todo en aquellos enfermos rariórrresistentes, en los que pueden apreciarse una mejor respuesta con esta terapéutica, que la obtenida cuando se utilizaron por separado.
- 4) Las técnicas de aplicación son descritas con el máximo detalle, poniendo de relieve las dificultades que encierran,

así como los peligros o complicaciones que pueden presentarse en el enfermo.

- 5) Los éxitos obtenidos hasta el momento son precarios, ya que su realización ha sido relegada a aquellos casos en que todas las terapéuticas anteriores habían fracasado.
- 6) Realizamos un estudio sobre la toxicidad de las drogas en uso y su índice terapéutico, observando en muchos casos la tolerancia de grandes dosis al ser administradas éstas en una solución de suero glucosado por vía arterial lenta.
- 7) Con esta técnica disminuimos la toxicidad, aumentando el índice terapéutico, ya que el uso de drogas con diferente acción sobre el núcleo, protoplasma, cromatina, etc.; logra una sumación de efectos sin elevar el índice de toxicidad (no se han observado alteraciones hematológicas ni clínicas de intoxicación).

## BIBLIOGRAFIA

1. Armir M. Khazei, et al. Cateterismo de arteria hepática para quimioterapia mediante inyección prolongada en caso de cáncer hepático. *Clin. Quir. Norteamérica*. Junio 1964. pp. 763-778.
2. Armir M., Khazel. et al. Estado actual de la quimioterapia del cáncer por inyección arterial prolongada para tratar tumores sólidos. *Clin. Quir. Norteamérica*. Junio 1967. pp. 767-783
3. Anton, J. Sanz. Quimioterapia anticancerosa. *Acta Oncológica (Madrid)* 2(1):76:99. Junio 1963.
4. Ariel, I.M. Continuous intra arterial chemotherapeutic infusion utilizing a portable syringe. *Cancer* 10: 1489-1492, 1965.
5. Ariel, I.M. & G.T. Pack. Intra-arterial chemotherapy for cancer metastatic to liver. *Surg. Gynec. & Obst* 91: 851-862, 1965.
6. Apostol, James V. & F. Paul. Quimioterapia por inyección arterial continua en el cáncer avanzado local. *Clin. Quir. Norteamérica* Feb. 1967. pp. 195-206.
7. Creech, O. Jr., et al. Chemotherapy of cancer; regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann. Surg* 148:616, 1958.
8. Cruz, E.P. McDonald, G.O. & Cole, W.H. Prophylactic treatment of cancer: use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastases. *Surg* 40:291, 1956.
9. Eding, Ardean J. et al. Quimioterapia del cáncer con inyección intra-arterial continua. *Clin. Quir. Norteamérica* Feb. 1968. pp. 79-89.

10. Hurley, J.D. et al. Treatment of advanced cancer of the gastro-intestinal tract, with anti-tumor agents. *Gastroenterology* 41:552-562, 1961.
11. Kennedy, B. J. & A. Theologides, Role of 5-Fluorouracil in malignant disease. *Ann. Int. Med.* 55:719-730, 1961.
12. Kloop, C.T. et al. Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bisamine hydrochloride. *Ann. Surg.* 132-811, 1950.
13. Kremenz, E.T. & G.M. Kokame. Current status of regional chemotherapy perfusion. *Am. J. Surg.* 105:598, 1963.
14. Long, L. et al. Cancer cells in the blood. *Arch Surg (Chicago)* 80:639, 1960.
15. McDonald, G.O. et al. Prevention of implantation of cancer cells in the wound by irrigation with anticancer agents. *Am. J. Surg* 101:16, 1961.
16. M. Bessot et Duprez. Le traitement des cancers du foie par la perfusion regionale. *J. Chir. (France)* 95(2): 185-201. Feb. 1968.
17. Mrazek, Rudolph. et al. Quimioterapia para cáncer. *Clin. Quir. Norteamérica.* Feb. 1964. pp. 113-123.

Vo.Bo.

Ruth R. de Amaya  
Bibliotecaria

Br. Carlos Fernando Andrade

Jorge Rodas Calderón  
Asesor.

Ernesto Blanco Carrera  
Revisor

José Quiñónez Amado  
Director de la Fase III

Carlos A. Benhard D  
Secretario

Vo.Bo.

César A. Vargas  
Decano