

# REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 33

JULIO - SEPTIEMBRE DE 1965

3

## QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL EN EL TRATAMIENTO DE LOS CANCERES DE CABEZA Y CUELLO

Por

*Fabio Restrepo Angel,*

*Jaime Gómez E.*

y

*Pablo Bernal.*

### INTRODUCCION

La quimioterapia constituye actualmente un arsenal muy valioso en el tratamiento del cáncer y, aunque no se puede considerar como tratamiento curativo, ha probado ser de gran valor como paliativo o coadyuvante de la cirugía y la radioterapia.

La administración sistémica sin embargo, es poco efectiva en los carcinomas epiteliales y sus efectos tóxicos generales, especialmente sobre el tejido hematopoyético, impiden alcanzar una concentración suficiente en el tumor. Se ha acudido entonces a la quimioterapia regional, utilizándose para ella dos métodos: perfusión extracorpórea e infusión arterial.

#### a) *Perfusión extracorpórea.*

Consiste en aislar el circuito circulatorio del órgano afectado de la circu-

lación general y administrar por él un agente quimioterápico a altas dosis. Se han utilizado en esta forma derivados de las mostazas nitrogenadas, especialmente en tumores de las extremidades.

#### b) *Infusión arterial.*

Con este método se inyecta la droga en la arteria nutricia principal a través de un catéter, sea de manera intermitente o continua.

1. *Infusión arterial continua.* Sullivan ha ideado y perfeccionado el método de infusión arterial continua, que permite infundir la droga a través de un catéter colocado en la arteria nutricia principal del órgano afectado, de manera permanente, durante días o semanas. Cuando se utilizan antifólicos es posible usarlos a dosis

supraletales, neutralizando los efectos tóxicos generales que puede producir la droga al pasar a la circulación general mediante la administración parenteral del antídoto específico. Este método, además de permitir concentraciones altas en el área afectada, actúa en todas las etapas metabólicas de las células tumorales, durante algunas de las cuales, según experiencias clínicas, éstas son más resistentes al citotóxico y escapan a la acción del agente químico cuando éste actúa durante cortos períodos de tiempo.

*Mecanismo de acción.* Hemos utilizado en la infusión arterial continua el methotrexate, gentilmente facilitado por los laboratorios Cyanamid de Colombia.

Los ácidos nucleicos son especialmente sensibles a la acción de las radiaciones y de los quimioterápicos. Para su síntesis son indispensables ciertas sustancias que pueden ser antagonizadas por los llamados antimetabolitos. Entre éstos el más utilizado actualmente es el Ametopterín o Methotrexate que inhibe la utilización del ácido fólico; ha sido ampliamente usado en el tratamiento de la leucemia del niño y ha demostrado cierta actividad sobre los tumores epiteliales, acción que se aumenta llevando dosis supraletales al sitio del tumor por medio de la infusión arterial continua; se neutraliza luego, a su paso a la circulación general, por medio de su antídoto, el factor citrovórico o leucovorín.

#### METODO

Se cateteriza la arteria nutricia por medio de un catéter de polietileno que se introduce a través de la arteria directamente o de una de sus ramas.

Para cateterizar la carótida externa hemos ideado una técnica que permite retirar el catéter sin necesidad de abrir nuevamente la herida quirúrgica y evitar la hemorragia.

La incisión sigue el borde anterior del esternocleidomastoideo desde 2 cms. debajo del maxilar, en una extensión de 6 cms. Se aborda la carótida primitiva la cual se repara con un dren de Penrose, aislándola de la yugular y del neumogástrico. Al encontrar la bifurcación se practica una disección cuidadosa de la tiroidea superior hasta su entrada al polo superior del tiroides; se consigue así liberar una longitud suficiente del vaso que permita traerla hasta la piel, previa cateterización. Es necesario vigilar que el catéter se introduzca a la carótida externa y no a la interna, lo cual es frecuente cuando la tiroidea tiene un punto de origen muy bajo. El catéter es fijado a la arteria por cuatro puntos de seda N° 60, uno de los cuales a su vez se trae a la piel, quedando de esta manera fija a la arteria y al catéter. Este debe penetrar dentro de la luz de la carótida por lo menos 2 cms.

Para controlar el territorio de infusión se utiliza la coloración producida por el azul de Evans o indirectamente con angiografía. Se sutura luego la herida. Al retirar el catéter es posible suturar la tiroidea y sumergirla en la piel, con lo cual se evita la hemorragia.

En ocasiones hemos utilizado la vía retrógrada a través de la temporal.

Se instala luego el equipo de infusión, que, para vencer la resistencia que opone la arteria, necesita una pequeña bomba impelente.

*Dosis.* Se utilizan 50 mgms. diarios de Methotrexate disueltos en 1.000 c. c. de dextrosa, con aplicación simultánea de 6 a 9 mgms. de Leucovorín cada seis horas intramuscular. Se debe tratar de alcanzar una dosis total de 300 mgms.

Cuando se utiliza infusión bilateral la dosis no debe sobrepasar de 25 mgms. diarios por cada catéter y en caso de que no se utilice el factor citrovórico se deben aplicar 5 a 10 mgms. diarios

*Casística.* Hemos tratado con infusión arterial continua doce casos; cinco carcinomas del seno maxilar, un carcinoma y un sarcoma de la infraestructura, un carcinoma de la amígdala, un carcinoma del labio inferior, un melanoma de la fosa nasal, un glioblastoma multiforme y un carcinoma del pabellón auricular.

Estos enfermos hacían parte de dos grupos tratados de manera diferente:

a) Infusión arterial continua exclusiva, utilizada en casos de cánceres avanzados o recidivados después de tratamientos quirúrgicos o con radioterapia (6 casos).

b) Infusión arterial continua combinada con radioterapia. Friedman y colaboradores han utilizado la asociación de Methotrexate por vía parenteral y radioterapia en el tratamiento de carcinomas de cabeza y cuello, llegando a la conclusión de que su acción se potencializa. Hemos utilizado esta asociación aplicando el quimioterápico por vía arterial y de manera continua, llegando a las mismas conclusiones.

2. *Infusión arterial simple o intermitente.* Con este método que consiste en la aplicación única o diaria del quimioterápico por vía arterial, se consigue una concentración alta de la droga pero por corto período de tiempo.

Hemos utilizado para ello derivados de las mostazas nitrogenadas: La trietilenomelamina (T.E.M.) y la Trietilenothiofosforamina (Thio-tepa).

#### METODO

Es en todo semejante al utilizado en la aplicación del catéter para la infusión arterial continua. Es necesario, sin embargo, dejar solución de heparina en éste para evitar la coagulación de la sangre dentro de él entre una y otra aplicación.

*Casística.* Hemos tratado así dos enfermos con tumores de cabeza y cuello, e iniciamos su aplicación en la pelvis. El primer caso se trataba de una niña de retinoblastoma bilateral. Después de enuclear el ojo más afectado se practicó radioterapia sobre el otro, y siguiendo la técnica de Klopp, Bierman y Sullivan, aplicamos T.E.M. a través de la carótida interna antes de la irradiación, a dosis de 0,03 mgms. kgr. diarios.

El otro caso se trataba de un melanoma de región malar y fue tratado con 15 mgms. diarios de Thiotepa a través de la carótida externa hasta una dosis total de 60 mgms.

*Complicaciones.* Unas dependen del acto operatorio y otras de la toxicidad de la droga. Las primeras se refieren especialmente al desplazamiento del catéter, complicación que fue constante en nuestros primeros enfermos pero que no ha vuelto a presentarse después de haber mejorado la técnica: y a infecciones de la herida que pueden desencadenar hemorragias cataclísmicas por ruptura de la pared de la arteria. Las segundas, son especialmente locales: cefalea, otalgia, eritema y edema del terreno infundido, reacciones de epidermitis con vesiculación y mucositis intensas, conjuntivitis que pueden terminar en panoftalmitis y parálisis facial tóxica. Las complicaciones generales son especialmente sobre el tejido hematopoyético y cuando se utiliza el Methotrexate puede presentarse diarrea con mucositis intestinal, alopecia, etc.

#### RESULTADOS

Se han obtenido algunos resultados satisfactorios inmediatos, especialmente con la asociación a la radioterapia por potencialización del efecto de ésta.

Ningún resultado en recidivas después de radioterapia quizás porque la mala irrigación del lecho tumoral hace difícil la acción de la droga.

La supervivencia ha sido prolongada en algunos casos pero se han presen-

tado graves complicaciones, dos de ellas mortales. Es necesario tener en cuenta, sin embargo, que este procedimiento se ha aplicado en enfermos en período terminal, en malas condiciones generales.

H. Cl.	Tumor localización	Tratamiento previo	Infusión	Druga	Dosis	Tratamiento simultáneo	Complicaciones	Evolución
67289	Ca. Ec. Seno maxilar derecho	No	Continua tiroidea sup.	Methotrexate Leucovorín.	25 mg. diarios 180 mg. total	Radioterapia 5.000 r.	Edema. Paresia facial Desplazamiento cat.	Resultado regular. Muere a los 6 meses.
67365	Ca. Ec. Seno maxilar izquierdo	No	Continua tiroidea sup.	Methotrexate Leucovorín.	25 mg. diarios 200 mg. total	Radioterapia 2.500 r.	Edema. Eritema.	Respuesta nula. El T continúa evolución.
63013	Ca. Ec. labio inferior	No	Continua Carótida ext.	Methotrexate Leucovorín.	10 mg. diarios 70 mg. total	Radioterapia 6.000 r.	Edema. Disfagia. Desplazamiento catéter.	Buen resultado. Potencialización acción. Recidiva a los 5 meses.
61988	Sarcoma infraestructura	Rx 4.800 r.	Continua bil. Carótida ext.	Methotrexate Leucovorín.	25 mg. diarios cada lado 60 mg. total	No	Mucositis. Leucopenia Bronconeumonia	Muerte post-operatoria.
63963	Ca. Ec. amig. izq. Ggl. meta.	No	Continua temporal sup.	Methotrexate Leucovorín.	25 mg. diarios 150 mg. total	Cobalto 6.000 r.	Edema. Parálisis facial. Leucopenia.	Buen resultado. Licuefacción adenopatía. Pérdida de vista.
63856	Ca. Ec. Seno maxilar derecho	Co. 60 6.500 r.	Continua tiroidea sup.	Methotrexate Leucovorín.	50 mg. diarios 300 mg. total	No	Dolor. Parálisis facial Desplaz. catéter	Resultado regular. Continúa evolución.
61995	Melanoma fosa nasal izquierda	No	Continua tiroidea sup.	Methotrexate Leucovorín.	50 mg. diarios 300 mg. total	Cobalto 5.000 r.	Otalalgia. Disfagia. Conjuntivitis.	Buen resultado. Desaparición tumor. Recidiva 4 meses después.
66117	Ca. Ec. Seno maxilar derecho	No	Continua tiroidea sup.	Methotrexate Leucovorín.	50 mg. diarios 150 mg. total	Radioterapia 2.500 r.	Mucositis. Leucopenia Bronconeumonia.	Muerte post-operatoria. Necrosis intestinal.
71804	Ca. Ec. infraestructura	No	Continua tiroidea sup.	Methotrexate.	5 mg. diarios 25 mg. total	No	Oftalmítis. Hemorragia ligadura carótida.	Buen resultado inmediato El tumor continúa evolucionando.
71554	Ca. Ec. Seno maxilar izquierdo	Rx 6.000 r.	Continua tiroidea sup.	Methotrexate.	5 mg. diarios 75 mg. total	No	Leucopenia. Mucositis.	Resultado regular.
	Globlastoma multiforme	Co. 60 5.000 r.	Continua carótida int.	Methotrexate Leucovorín.	50 mg. diarios 500 mg. total	No	Leucopenia. Hepatitis tóxica.	Mejoría subjetiva. Muere a los 4 meses.
	Melanoma malar derecho	No	Intermitente tiroidea sup.	Thio-tepa.	15 mg. diarios 45 mg. total	No	Epidermitis. Hemorragia ligadura carót.	Buen resultado inmediato Recidiva.
63216	Retinoblastoma bilateral	Cirugía	Intermitente carótida int.	T. E. M.	2.5 mg. diarios 10 mg. total	Radioterapia 4.500 r.	Leucopenia.	Estabilización 18 m. Enucleación.
	Ca. Ec. retroauricular	Rx 5.000 r.	Continua tiroidea sup.	Methotrexate Leucovorín.	50 mg. diarios 350 mg. total	No	Necrosis.	Lobotomía.

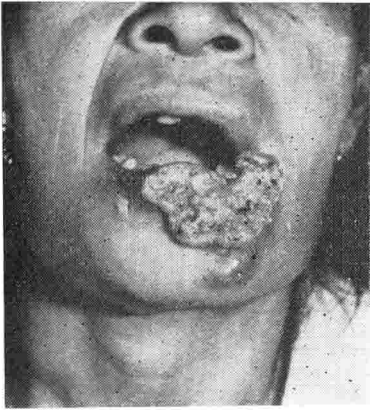


Figura No. 1

Enferma con un carcinoma escamocelular del labio inferior, antes del tratamiento y después de la infusión arterial con Methotrexate, combinada con dosis subletales de radioterapia.

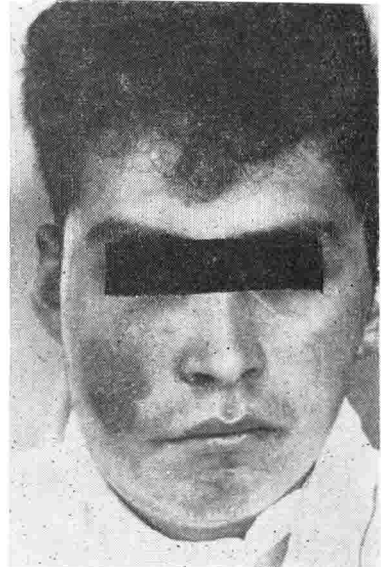
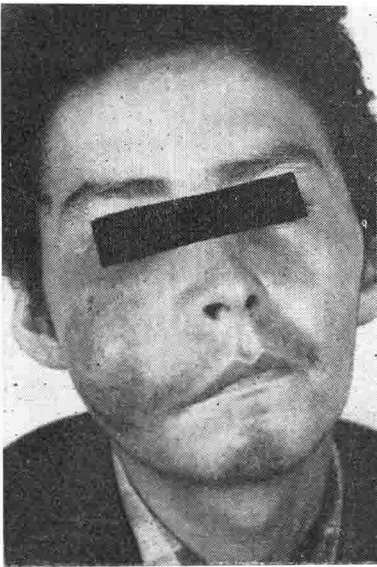


Figura No. 2

Enfermo con un carcinoma de la infraestructura maxilar derecha, con invasión al seno maxilar, antes y después del tratamiento con infusión arterial continua con Methotrexate.

## BIBLIOGRAFIA

- Sullivan, R. D., Miller E., Chrysochoos, T. and Watkins, E. Jr. — Clinical effects of continuous intravenous and intra-arterial infusion of cancer chemotherapeutic compounds. *Cancer Chemother. Rep.* 16: 499-510 (Feb.) 1962.
- Hinrichsen, K. W., Moon, W., Brown, N. — An additional management for terminal carcinoma in the head and neck. *The Medical Journal of Australia*, Vol. 11, N° 26, Dec. 1962.
- Malherbe E., Sealy R., Helman P., Anderson J. Intra-arterial chemotherapy and X-ray therapy in cancer of the head and neck. *Clinical Radiology*, Vol. 14, N° 2, April 1963.
- Thompson J. W. and Foote A. V. — Intra-arterial Chemotherapy. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, Vol. 8: 189-196, April 1963.
- Stover J., Engseth, A., Brennhovd. — Cancer therapy by intra-arterial Methotrexate infusion. Protection of mucous membranes by topically applied citrovorum factor with hyaluronidase. *Cancer Chemotherapy Rep.* N° 21, August 1962.
- Oettgen H. F. — Regional Antimetabolite infusion. *The East African Medical Journal*, Nov. 1961.
- Friedman M., Daly J. F. — Combined irradiation and Chemotherapy in the treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The American Journal of Roentgenology*. Vol. 90, N° 2: 246, August 1963.
- Kremenz, E. Schlosser, J., Ramage J. — The treatment of retinoblastoma by fractional intra-arterial TEM and X ray Therapy. *Cancer Chemotherapy Reports* N° 16, Feb. 1962.
- Perese, D. M., Day C. E., Chardack, W. M. Chemotherapy of Brain Tumors by Intra-arterial Infusion. *J. Neurosurg.* 19: 215-219 1962.