

TRATAMIENTO DEL CANCER CON "PERFUSIONES REGIONALES" (*)

Dres. Luis Carlos Surraco Mac Coll, Jorge Dubra y Martín Miqueo Narancio

- a) Objetivo.
- b) Historia del procedimiento.
- c) Consideraciones generales sobre la quimioterapia del cáncer.
- d) Interrogantes que surgen, de la quimioterapia, con perfusiones.
- e) Dispositivo empleado.
- f) Consideraciones sobre la perfusión.
- g) Bases de selección de drogas.
- h) Fármacos empleados.
- i) Perfusiones regionales.
 - Disección.
 - Heparinización.
 - Canulación.
 - Control de filtraciones.
 - Perfusión.
 - Lavado.
 - Accidente inmediato.
 - alejado.
 - Técnicas en los distintos territorios.
- j) Resultados inmediatos.
 - alejados.
- k) Casos propios.

a) Objetivos.

Los tratamientos que se emplean en la lucha contra el cáncer pueden resumirse en tres:

- 1) quirúrgico
- 2) radiante
- 3) medicamentoso

Todos estos pueden a su vez realizarse con propósitos curativos o paliativos.

También pueden efectuarse aisladamente, sucesivamente o concomitantemente. Esto último es lo que se pretende hacer con las perfusiones. En esta se utilizan simultáneamente la cirugía y la quimioterapia por fármacos.

(*) Trabajo presentado en la Sociedad de Cirugía el día 10 de abril de 1963.

b) Historia del procedimiento.

Si bien esta técnica se inició humildemente como paliativa en casos desesperados, hay hoy en día indicaciones formales de emplearla como tratamiento curativo único en ciertos tipos de tumores.

La perfusión es la evolución de las Infusiones arteriales ensayadas por primera vez por Klopp en 1950. Estas infusiones fueron a su vez una adaptación de la quimioterapia hasta entonces únicamente sistémica (venosa), a la vía arterial localizada. O sea, que se inspiró en el método de Gilman y Phillips, presentado en 1946, de inyectar por vía i/v sustancias químicas que tienen capacidad de destruir tejidos en crecimiento y cierta especificidad sobre ciertos tumores. Se ha observado regresión de tumores en ciertos pacientes tratados con terapia regional, que nunca se hubiera sospechado de lograr con la quimioterapia sistémica (Medical clínica ofNA pág. 689).

“Aunque se han obtenido significativos beneficios por la inyección i/a de sustancias alquilantes de acción rápida en algunos pacientes, la experiencia ha mostrado que tal vía de administración sólo tiene utilidad limitada y paliativa en el cuidado de pacientes con tumores no resecables y con lesión de franco predominio localizado.

Como era de esperarse los mejores resultados se obtuvieron con tumores tales como linfomas y carcinomas de ovario, que son de por sí los que característicamente responden favorablemente a la administración i/v de sustancias alquilantes”. (Medical clinics ofNA pág. 690). La 1ª sustancia química activa para el control del cáncer fué estudiada durante la 2ª Guerra Mundial y notificada por Gilman y Phillips en 1946 (The Biologic Action and Therapeutic Applications of the B Chloroethyl-Amines and Sulfides. Science 103: 409-1946).

Desde entonces una creciente serie de drogas han sido investigadas en su efecto anticáncer, incluyendo derivados alquílicos, anti-metabolitos, antibióticos y venenos citotóxicos. La limitación de su uso se desprende de su efecto tóxico para los tejidos normales, que impide dar dosis curativas del agente.

El mayor efecto tóxico se manifiesta sobre el tejido hematopoyético y sobre el tracto gastro-intestinal (tej. de rápida proliferación) y en 3er. término la sustancia nerviosa.

e) Consideraciones generales sobre la quimioterapia del cáncer.

El desiderátum para tratar químicamente el cáncer, es una sustancia inocua para la célula normal que sea destructiva específica para la célula atípica.

Quizá exista este compuesto pero no se ha encontrado aún. Los

agentes químicos que actualmente se usan por vía i/v. o sea por la circulación general, dan resultados pobres; a veces paradójales y en realidad mejoran más que curan. No son específicos y afectan en forma similar células normales y anormales de proliferación rápida. De estos mediocres resultados de la vía sistemática fue que surgió la vía arterial regional o infusión.

En 1950 Klopp y asoc. (Fractioned Intra-Arterial Cancer Chemotherapy with Methyl Bisamine Hydrochloride: Am Surgery 132: 811, 1950), desarrollaron una técnica para uso i/a de mostaza nitrogenada. Colocando un catéter plástico en la arteria nutricia de un tumor o zona tumoral, se podían dar dosis fraccionadas de mostaza nitrogenada, por largos períodos, aumentando así la dosis total y en alta concentración en el tumor, limitando así los efectos tóxicos colaterales. Notaron también que la depresión del sistema hemato-poyético era menor, cuando ocluían el reflujo venoso de retorno, mientras se inyectaba la substancia activa.

Esto llevó a Creech en Nueva Orleans en 1957 a adaptar el corazón pulmón artificial al circuito canceroso y aumentar aún las dosis concentradas en el tumor. Comenzó experimentando en perros, perfeccionando una técnica. Ocluyendo los vasos colaterales temporariamente se logra en ciertas áreas un grado de aislamiento satisfactorio, que permite el uso de altas concentraciones del agente terapéutico, sin aumentar la toxicidad sistémica del mismo. Estas técnicas han sido efectuadas en lab. y clínicas ya por más de cuatro años.

Debemos tener presente que todos estos resultados tienen un significado limitado, ya que el tiempo de observación es aún insuficiente en muchos casos.

d) Interrogantes que surgen de la quimioterapia con perfusiones.

Además de los aspectos terapéuticos de las perfusiones hay otras y quizás más importantes consideraciones como ser:

1) ¿Cuál es la máxima dosis del medicamento que puede administrarse, sin que se produzcan daños en los tejidos normales (piel, músculos, nervios, vasos)?

2) ¿Es acaso el efecto antitumoral función de la dosis?, o sea que ¿aumentando la dosis se logra mayor efecto antitumoral en forma paralela o proporcionada?

3) ¿Porqué a veces se destruye una metástasis con el tratamiento y otra lesión vecina no se modifica aparentemente?

4) ¿Porqué un cierto tipo de tumor es sensible a un determinado medicamento en un paciente y el mismo tipo de tumor no responde a ese medicamento en otro paciente?

5) ¿Qué ocurre a las células tumorales con los agentes anticancerosos, que no ocurre en las células normales?

6) Finalmente ¿cuál es el rol de los mecanismos inmunológicos, en la regresión de los tumores, luego de actuar el agente quimioterápico?

Todos estos interrogantes, surgieron con la terapéutica por vía sistémica pero ahora cobran mayor importancia ya que *la técnica permite separar los efectos del agente sobre el tumor, aisladamente de sus efectos tóxicos generales sistémicos.*

Estas consideraciones fueron hechas por el Dr. Oscar Creech en la introducción al Congreso sobre el tema que se hizo en Nueva Orleans en octubre de 1960.

e) Dispositivo empleado.

f) **El método de Perfusión** no debe considerarse sólo en relación con la terapéutica de afecciones malignas específicas, sino también en el sentido de procedimiento de avaluar el potencial de acción de otros agentes antitumorales. Hay que destacar que *aquí la Cirugía sólo tiene que ver en lo referente a lo que la quimioterapia pueda hacer y que como un último significado de la perfusión regional, ésta ha servido para llevar al cirujano a un campo nuevo para él. (el de la quimioterapia).*

Desiderátum de Perfusión:

- 1 droga buena (apropiada)
- 2 — dosaje correcto — máxima respuesta
— mínimo daño
- 3 — distribución adecuada
- 4 — ambiente bioquímico óptimo (una concentración alta de oxígeno aumenta la toxicidad de estas sustancias, aunque eso no indica que aumente su efecto tumoricida). (Temperatura elevada (41°) estimula las reacciones químicas.

g) Las bases de selección de la droga se apoyan en tres categorías:

1 — *Argumentos teóricos:* Lo conforman los elementos citotóxicos.

2 — *Empirismo:* Por extensión de lo obtenido en la vía sistémica.

3 — *Experimentación:* En casos desesperados, cuando se cree que una nueva droga sea eficaz.

Hay un método para conocer la sensibilidad de un tumor a un agente químico, que es practicado por el Departamento de Cirugía de la Universidad de Nueva York.

Se basa en el cultivo del tumor del paciente y su sensibilidad a distintas drogas.

Se repican cultivos y se someten en series paralelas al agente Químico por 96 horas.

h) Fármacos empleados

Agentes citotóxicos. Son los más usados. (*Alkalígenos*).

Mostaza nitrogenada (HN2)	Laboratorios Boots
	" Sharp & Dome
	" Ciba
Fenilalanina mostaza (PAM)	" Borroughs
	" Wellcome
Actinomicina D	" Lederle
TSPA trietilena fosfora mida (tio-tepa)	"
Clorambucil (CB-1348)	"
Cytosan	"
Trietilenmelamina (TEM)	"
A-139	" Bayer

Antibióticos. — Actinomicina D. — Dihydro E-73. — Nitramicin A (PA-144). — Streptovitacin A.

Antimetabolitos. — Metotrato. — 5 Fluoruracil (FU). — 5 Fluor deoxyuridina (FUDR).

Varios. — Ac. deoxyribonucleico (DNA). — A B 100. — Sulfoxido de metionina. — Mostaza uracilo (U8344). — B (beta) peltatín.

Agentes más empleados (en Houston).

Mostaza nitrogenada: efecto nucleotóxico.

(NH₂). Dosis sistémica: 0.4 mgr. x Kgr. (en 1 a 4 vec.).

Dosis perfusión: 10 mgr. c/5 m. hasta un máximo de 150 mgr. (normalmente 50 a 70 mgr.).

Fenilalanina mostaza: consiste en NH₂ unida a fenilalanina y tiene más larga acción.

(PAM). (Sarcolisima).

Dosis sistémica: 2 mgr. x Kgr.

" perfusión: 1.5 mgr. x Kgr. hasta un máximo de 150 mgr.

Actinomicina D: (de estreptomices párvulus). Actúa principalmente en el citoplasma.

Dosis sistémica: 25 x 75 mcg. x Kgr. i/v. en dosis fraccionada durante dos semanas.

Dosis perfusión: 50 mcg. x Kgr. en 2 o 3 dosis c/10 minutos.

Trietilen fosforamida: relacionada químicamente con la HN₂. Nucleotóxica.

(*Thio-tepa*) dosis sistémica: 0.8 mgr. x Kgr. en dosis fraccionada. (TSPA).

5 Fluoruracil (5 FU): en una pirimidina. Antimetabolito i/v. x boca.

Dosis sistémica: 15 mgr. x Kgr. x 5 días, luego tres días no, y repetir.

Dosis perfusión: la misma, se da en fracciones iguales c/5 m.

Se llegó a comprobar que la actividad de la HN2 en la sangre persiste 8 minutos y de PAM por lo menos 6 horas. Cuando se usa PAM se debe "lavar" la zona. Se encontró que el disolvente del PAM es el propylen glicol y que cuando este se emplea la dosis debe ser de no más de 1,5 mgr. x Kgr. pues es más activo por la mayor solubilidad.

PAM y TSPA son de acción más prolongada y la perfusión debe durar de 45 a 60 m. luego de una dosis única.

Actinomicina D es intermedia y se administra usualmente en 2 o 3 dosis con 10 minutos de intervalo.

i) Perfusiones regionales. EXTREMIDAD INFERIOR.

Puede efectuarse a tres niveles: poplítea, femoral o ilíaca.

Perfusión poplítea: para lesiones por debajo de la rodilla.

Catéter arterial 10 y venoso 12.

Garrot en $\frac{1}{2}$ de muslo.

Flujo 50 a 75 c.c. x minuto.

Perfusión femoral: en presencia de tumores del M. inf. que tienden a dar metástasis linfáticas, como carcinomas y melanomas, debe efectuarse primeramente una disección linfática del triángulo de Scarpa.

Se extirpan los ganglios y se insertan catéteres 10 y 12. Se coloca garrot en raíz de muslo sostenido por una clavija de Steinemann. Se emplea una banda de Esmarch.

Flujo de 100 a 125 c.c. x m.

Usado para tumores primarios óseos y sarcomas de partes blandas que raramente dan metástasis linfáticas.

Perfusión ilíaca: para la extremidad inferior entera. Evita el peligro de siembra por disección del triángulo de Scarpa que es el sitio más común de metástasis.

Se descubre la ilíaca externa por el Bogros. Se resecan los ganglios satélites desde su comienzo hasta el canal inguinal. Se extirpan los ganglios obturadores. Se identifican los vasos colaterales (circunfleja ilíaca prof., circunfleja y obturatriz). Catéteres 10 y 12 hasta pasarlos por debajo de la arcada crural. Torniquete igual que en perf. femoral.

Flujo de 100 a 125 c.c. x m.

Si los ganglios inguinales no están clínicamente tomados, se efectúa una resección linfática ilíaca y obturatriz enseguida de la perfusión. En estos casos los ganglios femorales no se tocan —y la perfusión no se hace al nivel femoral.

Si los ganglios femorales son clínicamente positivos y la lesión primaria no está cerca de la ingle, se efectúa una disección de los

ganglios ilíacos y obturadores, y luego de 2 a 4 semanas se extirpan los ganglios femorales. Cada intervención es seguida inmediatamente por una perfusión. Hay impresión de que los ganglios linfáticos del triángulo femoral sirven con frecuencia, al menos temporariamente, de barrera eficaz para la siembra del cáncer por la vía linfática.

Perfusión axilar: para lesiones del miembro superior sin ganglios clínicamente positivos en axila, la perfusión se realiza por una incisión infraclavicular trasmuscular.

Catéteres 10 y 12 y con sus extremos en $\frac{1}{3}$ superior de húmero.

Flujo 50 a 75 c.c. x m.

No se efectúa resección linfática.

Si los ganglios son positivos, la incisión se inicia en el extremo interno de clavícula y de allí hacia afuera y abajo hasta la línea axilar posterior. Los extremos de los catéteres son llevados a la parte media de la arteria y la vena axilar, y así el brazo y la axila se perfunden. Luego se efectúa resección radical de los ganglios.

En estas perfusiones de brazo y axila (no en las de brazo sólo) no se debe pasar la dosis sistémica ya que a la hora de perfusión las fugas son del 100 %. Si la perfusión se efectúa sin ganglios clínicamente evidentes y luego estos aparecen, se repite la perfusión seguida de resección linfática.

PERFUSION PELVICA

Pese a las dificultades para evitar filtraciones, la perfusión pélvica es posible, y los numerosos vasos que puedan o no ser clampeados, deja a criterio del cirujano el considerar la perfusión bien limitada o extendida a regiones vecinas.

La técnica precisa en cada caso variará y será influenciada por los siguientes factores:

- 1) sitio exacto del tumor y sus propagaciones por contigüidad,
- 2) propiedades de acción del agente empleado,
- 3) necesidad de mantenimiento de la presión arterial del paciente durante el procedimiento.

Caso típico: Se explora el abdomen y pelvis para determinar con precisión la localización y extensión del tumor.

Si está bien localizado en la pelvis y no hay evidencia de siembra abdominal a distancia, se procede al aislamiento vascular del área afectada.

Se disecan aorta y vena cava hasta unos cuatro centímetros de su bifurcación y se les aísla con cinta hilera. Se disecan los vasos femorales de un lado, se cateterizan con catéteres del 12 al 14 la arteria y del 18 al 20 la vena, luego de heparinización, llevando el extremo hasta los vasos ilíacos comunes. (La vía venosa debe drenarse de la confluencia de las ilíacas interna y externa).

Sin ninguna otra medida de aislamiento, puede hacerse la perfusión pero las filtraciones serán de un 60% en 45 minutos. Esto no es deseable cuando se emplean agentes de larga acción y poco aceptable con agentes de corta acción como la mostaza nitrogenada.

Se disecan entonces y se ocluyen las colaterales como ser, los vasos iliolumbares, glúteos, sup. e inf., epigástrica, de ambos lados. Así pueden controlarse mejor las fugas que se reducen a 20% en 45 m.

Se colocan los catéteres (luego de heparinizar), se colocan torniquetes en ambos muslos, se clampean (oclusión con cinta hilera) aorta y cava, y se comienza la perfusión.

La presión en el circuito perfundido se mide con una aguja inserta en una art. ilíaca primitiva y debe ser mantenida entre 80 y 90 mm. de Hg.

Un flujo de 500 a 600 cc x m. No se necesitan flujos mayores pero pueden ser menores de 200 cc para obtener un adecuado pasaje de la droga por el circuito pélvico.

La droga se inserta en el circuito una vez esté estabilizado el flujo, y cuando el control de fugas de una medida de seguridad.

Simultáneamente debe controlarse la presión sistemática ya que las perfusiones pélvicas provocan frecuentemente importantes hipotensiones y además hay interés en que la Pa sistemática sea mayor que la del circuito perfundido, como elemento de contención de filtraciones

Variantes de perfusión pélvica:

Media pelvis

” ” y miembro inferior correspondiente.

” ” y glútea.

” ” ” y m. inferior.

Signos de hipovolemia se ven con frecuencia durante las perfusiones pélvicas. Este fenómeno no puede ser atribuído a las circunstancias quirúrgicas puras y puede ser explicado así: las filtraciones pueden producirse en dos sentidos, dependiendo de la P. A. en cada uno de los circuitos.

Cuando la presión es menor en el área perfundida, la sangre pasaría a ésta; sin embargo no aumenta aparentemente el volumen de perfusión. La fuga entonces sería en el área extra-vascular intersticial. Este aumento del área extra-vascular es similar al que se ve en quemaduras y varios elementos pueden influir además del agente citotóxico empleado y son: temperatura, ósmosis, tensión de oxígeno y presión de perfusión.

En perfusiones de pelvis no siempre se ve edema, pero sí se ve con frecuencia en miembros, que desaparece al cesar la perfusión.

En toda perfusión en la que se emplee un agente de corta acción se dará este en forma fraccionada, y cuando se piense que la última

dosis ya es ineficaz se suspende la perfusión (10 minutos para la HN2). (20 minutos para el 5 fluoruracilo).

En caso de drogas de larga acción como PAM se debe interrumpir la perfusión arbitrariamente, y se finaliza el procedimiento provocando el máximo drenaje de sangre del circuito y luego se perfunde con suero o Dextrán (1 lt.), y finalmente se transfunde el circuito con sangre fresca. Esto es lo que se llama el "lavado" del circuito perfundido.

1) *Aspiración - reimplantación de médula ósea.* — Si se espera una gran filtración del agente, debe efectuarse un trasplante de médula ósea. La técnica es la siguiente:

Con anestesia general se aspira la médula del esternón y cresta ilíaca, según técnica de Wilson. Luego de aspiración, es filtrada y almacenada en fluido anticoagulante a 4° C. Luego se reimplanta, pasado el período activo de la droga y no más de 12 h.

Si la médula no fue previamente alterada por Rayos X o agentes citotóxicos, se pueden transplantar por este método entre 12 y 20 billones de células.

m) *Respecto a las filtraciones* entre la circulación sistémica y el circuito perfundido, se insiste en considerar el "factor de filtración" más que la filtración simple.

Se llama "filtración" a la cantidad de una determinada sustancia que pasa del circuito de perfusión a la circulación general.

Se llama "factor de filtración" al porcentaje de esa sustancia entre ambos circuitos. Para hacer esas determinaciones han empleado RISA (radioactive iodinated serum albumin) y también Cr. 51 cargado en glóbulos rojos.

Según uno de los que tiene en cuenta el "factor de filtración" (Stehlin), el mínimo que obtuvo fue de 37% y el promedio 60% al cabo de una hora de perfusión. Este factor de filtración tiene menor representación si se actúa con sustancias como la HN2 de acción corta.

Los flujos bajos (200 cc. x minuto) teóricamente facilitan la difusión de la sustancia citotóxica.

Las siguientes experiencias dan la pauta de las dificultades que hay para evitar las filtraciones entre ambos circuitos:

- 1) Perro al cual sólo se le ha dejado el raquis sin cortar, en el cual las filtraciones están entre 0 % y 16 %.
- 2) Perros con un torniquete neumático en los cuales la filtración está entre 3 % y 15 %.

Hematocrito: aumenta al final del procedimiento como consecuencia de modificaciones del espacio extravascular.

Con la aparición de drogas carcinolíticas más efectivas las perfusiones selectivas ofrecen un beneficio futuro significativo para pacientes con tumores no resecables, comprendiendo carcinomas de la cavidad abdominal.

Perfusión de Pulmón.

” ” cabeza y cuello:

” ” hígado.

Infusión de pulmón:

” ” hígado.

CONSIDERACION DE LOS CASOS PERFUNDIDOS DE ACUERDO A LA EVOLUCION DEL TUMOR

El Dr. Oscar Creech de Nueva Orleans, como preparación para evaluar la terapéutica en el futuro, clasifica a los pacientes en:

1) Muertos.

2) Vivos, y estos en:

con enfermedad: recurrente.

quiescente

controlada.

En *recurrentes* se incluyen pacientes que no han respondido al tratamiento, aquellos que temporariamente retrocedieron y luego progresaron, y pacientes que han sido muy recientemente tratados y cuya respuesta no es evidente aún.

En *quiescentes* los que han regresado en cierto grado y se han estabilizado.

En *controlados* los que están aparentemente curados (erradicado el tumor) tanto se haya efectuado el tratamiento por lesiones primarias como por metástasis.

Los casos los reveen mensualmente.

Con los resultados obtenidos se han hecho estadísticas provisionarias considerando tanto el número global de casos, como el número de carcinomas sarcomas o melanomas malignos tratados.

COMENTARIO

Las perfusiones han demostrado ser de utilidad en un cierto número de pacientes, como elemento paliativo por lo menos. En muchos casos ha logrado atenuar el dolor y aún suprimirlo. En otros ha logrado hacer desaparecer el tumor o sus metástasis (estos casos naturalmente son los menos). En otros ha detenido el crecimiento del tumor o sus metástasis. Considerando que es un procedimiento a ensayar en pacientes que están fuera de la esfera quirúrgica en general, se deduce que es algo a ofrecer con posibilidades de rendir un beneficio.

En el caso de miembros, la situación es particular y en caso de melanoma maligno más particular aún.

Pasamos a relatar nuestra experiencia personal en cuatro perfusiones realizadas en el Hospital Italiano en el correr del año 1962.

1 Paciente. — Ingresó 12 de febrero de 1962.

J. T. N. P., 35 años. Uruguayo. Casado. Dos hijos. Policía Marítima.

Enviado al Instituto de Radiología el 25 de junio 59 por el Prof. Bermúdez. Presentaba tumoración de antebrazo derecho cuya punción biopsica hecha por el Dr. Paseyro estableció: citología: anaplasia formada por él indiferenciadas, redondas nucleoladas con citoplasma basófilo vacuolado. En Julio y agosto del 59 fue tratado con roentgenterapia recibiendo 5600 r. en sesiones de 150 r. diarias.

En octubre 59 el Dr. Bermúdez le hizo una extirpación total. El estudio histológico demostró se trataba de un sinovima maligno.

En noviembre y diciembre 59 nueva roentgenterapia de 5800 r. por dos campos ant. y post., con una dosis diaria de 200 r.

Desde entonces curación clínica hasta Nov. del 61 en que aparece una recidiva en parte media de la cicatriz.

23 de feb. del 62 se le efectuó la perfusión.

Se efectuó descubierta subclavicular de la axilar (art. y vena) y previa heparina (2 mgr. x Kgr.), se introdujeron catéteres Nos. 10 y 12 respect. cuyo extremo llegó a la altura de la mitad del brazo. Se colocó un torniquete (banda de Esmarch) en raíz de brazo y se la perfundió con un flujo de 70 - 80 cc. x minuto durante 40 minutos. En la vía arterial se le inyectó una solución de HN2 (Boots) en un total de 50 mgr. Toleró perfectamente el procedimiento no manifestándose ninguna reacción inmediata local ni general.

El post-operatorio mediato fué normal, para este procedimiento, manifestándose sólo trastornos locales que consistieron en un edema marcado de todo el miembro que persistió varios días, con una impotencia funcional de la mano, que se fué recuperando a medida que desaparecía el edema. No hubo variaciones de la fórmula sanguínea.

La reconstrucción (sutura) de los vasos axilares fue perfecta, teniendo el paciente un excelente pulso radial desde un principio.

Luego de desaparecido el edema se comprobó que el tumor si bien no se redujo de tamaño, pareció licuificarse, pues perdió enormemente su consistencia. Poco después recuperó algo su consistencia y se procedió el 20 de marzo del 62 a resecarlo en forma amplia. El estudio A. P. demostró un tumor maligno conjuntivo inespecífico (sarcoma indiferenciado).

Dos meses después se le surgió una tumoración de partes blandas supra-epitroclear, por lo que se le radió con un total de 6600 r. a razón de 150 r. diarias y luego se reseco.

Volvió a entrar en cura clínica hasta Nov. 62, cuando una radiografía de tórax control muestra dos sombras redondeadas en el pulmón derecho con el aspecto de metástasis. En lo funcional, en ese entonces, procesos catarrales bronquíticos a repetición y tos rebelde y nocturna.

El 31 de enero de 63 el Dr. V. Crossa le efectúa una neumonectomía der. y se comprobó el ex. A.P. de probable sinovioma.

En la actualidad está en buena condición física.

Conclusión de este caso: Pocas conclusiones podemos extraer de este caso. El paciente tiene al parecer su miembro sup. derecho sano. No fué necesario amputarlo hasta ahora. Tres terapéuticas se han efectuado, pero no podemos asegurar, cual fué la más afectiva.

2ª Perfusión. — Ingres a 13 febrero 62.

A.P. 14 años. Brasileiro.

Osteosarcoma de extremidad superior de tibia de varios meses de evolución, sin impotencia funcional y sin trastornos locales de piel ni repercusión regional o general.

Tumoración que forma cuerpo con el hueso y tiene un diámetro de unos 15 ctms.

Se le efectúa una perfusión femoral el 28 de feb. 62, inyectándosele mostaza Nitrogenada en cantidad total de 30 mgr.

La técnica se realizó sin ningún contratiempo y cumpliendo perfectamente todos los tiempos: descubierta, heparinización, cateterizaciones, perfusión, sutura de los vasos femorales al final del procedimiento.

En lo local y del miembro, todo fue normal durante la perfusión.

A las 24 h. de operado, dolor muy intenso en la zona del tumor (y no en la zona operatoria, que prácticamente no le dolía) y caída tensional. A las 36 h. de la operación edema global del miembro como era de esperar, pero sigue el dolor difícil de calmar, en el tumor.

Se forma una tumoración en la zona operatoria con aspecto de hematoma colectado pero a pesar de tener drenaje nada sale por él y se retira.

A las 78 h. se achica la tumoración al nivel de la herida, se atenúa el dolor en el tumor, pero aumenta el edema, el enfriamiento y la cianosis del miembro distal al tumor, con sensación de adormecimiento y perdiéndose el pulso pedio.

Al 4º día se cubre la piel del tumor de flictenas, y el miembro recobra algo de su color y temp. El estado gral. es bueno aún tiene vómitos.

El 5º día reaparece el pulso pedio, pierna caliente pero la piel del tumor sigue recubriéndose de flictenas y está cianótica, en forma bien localizada.

Al 8º día grandes flictenas cubren el tumor, pero el resto del miembro está normal, salvo el edema generalizado. Por la tarde fiebre y agitación.

Al 9º día fiebre de 38º½ y desasosiego, disnea, cae bruscamente el estado gral. y fallece en la noche pese a toda la terapéutica.

Un hemograma hecho pocas horas antes dio anemia de 2.390.000 (48 h. antes tenía 4.250.000) y leucocitos 14.400 (igual que la anterior).

Creemos que la muerte se debió a necrosis masiva del tumor por exceso de HN2. El desenlace fue muy rápido y hasta entonces el paciente llevaba una evolución esperada. El edema del miembro y falta de pulso pedio en lo local, así como la anemia y los vómitos en lo gral. son de esperar por el medicamento empleado. Nos llamó la atención desde un primer momento el dolor intenso en el tumor.

No se pudo hacer autopsia.

3er. paciente. — Ingres a el 12 de junio de 1962. A. A. de A., 41 años, casada, uruguaya.

Ingreso al H. Italiano para efectuársele una perfusión. Viene con diagnóstico de condrosarcoma y ya le han hecho todos los tratamientos posibles. Padece en esos días intensos dolores por lo que se le dan calmantes repetidamente.

El tumor es primitivo de cavidad cotiloidea izq. y se extiende hacia adentro y adelante de la pelvis.

Técnica empleada.

Incisión de Finochietto derecha, que permite abordar cómodamente el confluente iliaco venoso primitivo y la bifurcación aórtica que se liberan para poder clampearlos.

Previa heparinización, se cateterizan los vasos ilíacos primitivos derechos y se llevan los extremos de los catéteres hasta aorta y cava inf. Garrot en

muslo derecho. Perfusión con un gasto de 150 cc inyectándose 50 mgr. de HN2 en 40 minutos. Reparación de vasos, Polibrene y luego, cierre.

Ni en el acto quirúrgico, ni en el post-ope. inmediato o mediato hubo ninguna contrariedad. No hubo edema local ni signos de repercusión general. Sólo hubo una discreta anemia, pasando los GR de 4.150.000 a 3.200.000.

Fue sorprendente los pocos calmantes que necesitó desde ese momento alta del Hosp. a los 7 días caminando con muletas, cosas que podía hacer antes de su ingreso.

Unos dos meses después resbaló con la muleta y se fracturó el cuello del fémur del lado tumoral.

En la actualidad se encuentra bien. Necesita muy poco calmante pero no camina. Es controlada cada dos meses.

4º paciente. — Ingresa 15 de junio de 1962. R. M. de R., 52 años, casada, uruguaya.

Ingresa por tumoración muslo izq. que se ha desarrollado en cinco o seis meses. Desde la misma época casi, anorexia y astenia.

Estudio clínico completo. Se comprueba anemia de 2.140.000. Se el hacen dos transfusiones de 500 cc c/u preoperatorias. Placa de tórax normal, resto s/p. Cuando sus GR están en 3.640.000 se interviene.

Se practica una exploración abdominal por una mediana supraumbilical. Estómago, hígado, bazo ganglios aorto-cavas; - s/p. Procedemos entonces a efectuar una descubierta de los vasos ilíacos por un Mac Burney izq. ensanchado y entrando en el Brogos.

Previa heparinización, se canulan los vasos y se llevan las puntas de los catéteres por debajo de la arcada. Perfusión de 50 mgr. de HN2 en forma fraccionada.

No hubo señales de intolerancia imediata ninguna; pero al 4º día comenzó con una ictericia fría que progresó rápidamente, falleciendo la paciente al 8º día.

Atribuimos esta muerte a una insuf. hepática tóxica provocada por el medicamento, lo que nos es muy difícil de comprender, dado la correcta forma como fue puesto el Garrot en raíz de muslo.

No se pudo hacer autopsia.

En Resumen:

perfundimos 4 enfermos	}	1 axilar 1 femoral 1 pelviano 1 ilíaca externa
------------------------	---	---

los diagnósticos son:	}	sinovioma maligno. osteosarcoma. condrosarcoma. fibrosarcoma
-----------------------	---	---

resultados:	}	2 fallecidos 2 vivos y en buen estado general. 1 curado aparentemente en lo local (controlado según Creech). 1 estabilizado en lo local (quiescente según Creech).
-------------	---	---

BIBLIOGRAFIA

- 1) U. S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCACION, AND WELFARE. Cancer Chemotherapy Reports. Perfusion Conference. N° 10. Diciembre 1960.
- 2) OSCAR CREECH Jr., M. D. y ASOC. — "The Treatment of Cancer by Perfusion". A. M. A. Archives of Surgery. Dec. 1959. vol. 79 p. p. 963-975.
- 3) JOHN S. STEHLIN J., and E. LEE CLARK, Jr. — "Regional Perfusion with Chemotherapeutic Agents". Cancer Progress Vol. 1960. Clinical Aspects.
- 4) JOHNS S. STEHLIN, Jr. — "Regional Chemotherapy for Cancer" "Experiences with 116 Perfusions".
- 5) JOHNS S. STEHLIN, Jr. — "The Leakage Factor in Regional Perfusion with Chemotherapeutic Agents" A. M. A. Archives of Surgery. June 1960. Vol. 80 p. p. 934-945.
- 6) JOHNS S. STEHLIN, Jr. — "Experiences with Regional Chemotherapy" Archives of Surgery. July 1962, Vol. 85 p. p. 84-94.
- 7) JOHNS S. STEHLIN, Jr. — "Malignant melanoma: problems in Clinical management" "The American Surgeon" August 1959, Vol. 25, N° 8.
- 8) JOHNS S. STEHLIN, Jr. — Malignant melanoma: diagnosis and current treatment" "Surgical Clinics of North America. April 1962. Vol. 42 N° 2.
- 9) OSCAR CREECH y COL. — "Experiences with Isolation - Perfusion Techniques in Treatment of Cancer". Annals of Surgery. Vol. 149. N° 5 May 1959.
- 10) OSCAR CREECH y COL. — "Perfusion Treatment of Patients with Cancer" The Journal of The A. M. A. Dec. 1959, Vol. 171 p. p. 2069-2075.
- 11) OSCAR CREECH y COL. — "Treatment of Melanoma by Isolation-Perfusion Technique" The Journal of The A. M. A. January 1959, Vol. 169 p. p. 339-343.
- 12) EDWARD T. KREMENTZ, M. D. y col. — Treatment of Malignant Tumors of the Extremities by Perfusion with Chemotherapeutic Agents". The Journal of Bone and Joint Surgery, Vol. 41 A, N° 6, p.p. 977-987, september 1959.
- 13) EDWARD T. KREMENTZ, M. D. y col. — The "Treatment of Cancer by Regional Perfusion with Chemotherapeutic Agents Through an Extracorporeal Circuit" Acta Union Internationale Contre le Cancer. Vol. XVI, N° 3-4, 1960.
- 14) ROBERT F. RYAN, y col. — "A New Concept in The Treatment of Malignant Melanoma" Plastic and Reconstructive Surgery. Vol. 24, N° 4, oct. 1959.
- 15) ROBERT F. RYAN y col. — "The Treatment of Chronic Osteomyelitis with Using The Isolation - Perfusion Technique". Surgical Forum, Vol. X 1960.
- 16) KEITH REEMTSMA, y col. — "Treatment of Selected Adenocarcinoma by Perfusion Technique". A. M. A. Archives of Surgery, May 1959, Vol. 78 p. p. 724-728.
- 17) WILLIAM W. SHINGLETON y col. — "Abdominal Perfusion for Cancer Chemotherapy". Year Book of General Surgery 1961-1962, p. p. 124.
- 18) THEODORE R. MILLER and OSCAR RODRIGUEZ GRIMAN. — "Hepatic Artery Catheterization for Liver Perfusion". Archives of Surgery. March 1961. Vol. 82, p. p. 423-425.
- 19) YEAR BOOK OF GENERAL SURGERY 1961. — 1962, p. p. 125-129.
- 20) B. CLARKSON, and WALTER LAWRENCE Jr. — "Perfusion and Infusion Techniques in Cancer Chemotherapy". The Medical Clinics of North America, Vol. 45, N° 3, May 1961.

Dr. Martín Miqueo Narancio: En primer lugar, con respecto no ya a las perfusiones solamente, sino a la quimioterapia del cáncer, hay que tener en cuenta un hecho fundamental y es que la droga ideal no ha sido descubierta todavía. Tanto es así, que la mostaza nitrogenada que fue derivada del gas de mostaza de la 1ª guerra mundial se emplea desde el año 1942, y según mi experiencia personal y la que se tiene en el Inst. de Radiología, todavía sigue siendo la mejor droga, a pesar de haber transcurrido tantos años y de haber tantas otras drogas en el mercado. En segundo lugar, cuando se trata de perfusión hay dos factores que hay que tomar en cuenta. Uno es la resistencia de los tejidos al agente antitumoral y el otro es pérdida en la circulación general, de lo que se ha hablado ya. Evidentemente, nosotros estamos trabajando en perfusión con dosis que son letales o mejor dicho supraletales. De manera que sin duda alguna. A este respecto debo de hacer notar que hay, unos trabajos australianos muy interesantes, en los cuales se inyecta mostaza nitrogenada a dosis enormemente elevadas, clampeando durante media hora la arteria y la vena esplénica, y luego la médula ósea se repone a punto de partida de los elementos del bazo. Esto no es nada nuevo, porque se sabe que ratones que son sometidos a dosis radiantes letales de todo el cuerpo, no mueren si se les protege el bazo con una chapa de plomo. Pero de todas maneras se manejan sustancias que son muy peligrosas y en las cuales hay que hacer la experiencia. Por ejemplo, ese enfermo del osteosarcoma de rodilla que murió, evidentemente nosotros empleamos las dosis aconsejadas, pero para ese enfermo es muy probable que en su tipo de tumor se hubieran necesitado menores, y eso fue lo que llevó a la necrosis masiva. Es decir que estamos en realidad en un terreno muy resbaladizo en el cual ni siquiera las personas con mucha experiencia pueden sentar reglas definidas. Con respecto al problema general del cáncer en sí, yo creo que esto es una técnica, como se ha dicho en el trabajo con toda firmeza, que se emplea en aquellos casos que están no sólo fue a de terapéutica quirúrgica, sino fuera de toda terapéutica. Porque es sabido que si a un enfermo se le irradia hasta una dosis de 7 u 8.000. con los aparatos de radioterapia corrientes, inclusive la bomba de cobalto, no puede resistir una segunda irradiación. Cuando el betatron esté en marcha y se puedan utilizar los rayos beta, la 2ª irradiación estará subsanada, pero por ahora no lo está. De manera que no teniendo otro camino, vamos a ése, y pensando siempre con el criterio de que el cáncer puede ser considerado como una enfermedad crónica, y por consiguiente se trata el foco primario y se van tratando después las metástasis. De esta manera, en algunos casos, repito, en algunos casos, no en todos se pueden obtener resultados como los que han presentado acá, que alguno es bastante satisfactorio. La enferma del condrosarcoma de cavidad cotiloidea es que está estacionada desde hace prácticamente un año, y con sus dolores muy moderados, es una enferma en la cual realmente se le planteó al esposo la posibilidad de hacer una cuarterectomía, es decir la extirpación del miembro inferior, inclusive con el hueso coxal, a lo cual el esposo no accedió y además después desistimos nosotros también porque el tumor había progredido dentro de la pelvis, e inclusive hasta la pared abdominal. Esa enferma se mantiene en vida en condiciones aceptables, pensamos que la perfusión pueda haber actuado en este caso, e incidentalmente nosotros posiblemente podamos hacer control con albúmina marcada con carbono 14 y un contador S oscilante, pero no lo hemos hecho aún. Pero lo interesante de esta enferma es que la fuga en la circulación general no debe haber sido muy grande, porque a los 7 días más o menos, la leucocitosis descendió a la cifra de 3.000, pero no bajó más abajo que es límite mínimo que se pone cuando se hacen las inyecciones de drogas quimioterápicas sistemáticas; por debajo de 3.000 leucocitos hay que tener cuidado, por debajo de 1.500 hay que suprimir el tratamiento. De manera que en realidad, a pesar de ser una

perfusión que se hizo en el cono terminal de la aorta y de la vena cava, la pérdida en la circulación general no debe haber sido muy grande. En resumen, es un método más a agregar el armamentario de la lucha contra el cáncer. Y tiene algunas indicaciones perfectamente definidas como son muy bien las que se exponen en el trabajo. Nada más.

Dr. Armand Ugon: En primer lugar quiero felicitar a los autores de esta comunicación, que han traído y han iniciado en el país una cosa nueva, que es el tratamiento por perfusión de algunas variedades de tumores malignos. Tumores malignos que están en muchos casos más allá de las posibilidades quirúrgicas. Conozco personalmente, por haber sido tratado en el Servicio por el Dr. Crosa, uno de los enfermos que ha mencionado el Dr. Surraco. Se trata de un sinovioma que fue extirpado, que fue irradiado, que fue extirpado, y que luego con la perfusión se consiguió la desaparición total. Y al tiempo apareció una metástasis pulmonar. Ese enfermo, con buen criterio, algunos pueden criticarlo tal vez, fue intervenido en el Saint Bois por el Dr. Crosa y se le practicó una neumonectomía. El hecho real es que es un marinero que actualmente está desempeñando sus funciones normalmente, con un brazo hábil, y sin mayor lesión pulmonar. Se puede preguntar, y esto es un poco colateral a la disertación del Dr. Surraco, quería decir, se puede preguntar uno si hay derecho, frente a una metástasis pulmonar a hacer una extirpación de pulmón en un neoplasma primario de otro órgano que ya ha sido tratado y extirpado. Este hecho parecería demostrar que sí. En el Saint Bois, en ese sentido tenemos bastante experiencia de extirpaciones, metástasis pulmonares por tumores primarios, tratados y extirpados y curados. Real es este sentido recordamos una enferma que había sido operada por el Prof. Stajano, neoplasma de sigmoides, hacía 6 años que había sido operada de sigmoides, apareció con una metástasis pulmonar. Fue extirpado el tumor y se curó perfectamente bien. A los 6 años de haber sido sigmoidectomizada. Otros enfermos operados de neoplasma de útero también aparecieron con metástasis pulmonares y fueron lobectomizados. Otro enfermo, padre de un médico, de una familia de médicos, portador de un miosarcoma de partes blandas, que habíamos extirpado 5 años antes, apareció con metástasis pulmonares, y desde hace 3 años que se le practicó la extirpación de metástasis pulmonar el enfermo está perfectamente bien por ahora. Quiere decir que creemos que está justificado extirpar las metástasis pulmonares en los casos en que el tumor primario ha sido extirpado, y dentro de ciertas variedades de tumores, por ejemplo si se trata de un melanosarcoma, la extirpación del pulmón, o un seminoma, creemos que son tumores más allá de las posibilidades quirúrgicas, y que son tumores que van precisamente a beneficiar mucho de la perfusión. Uno se puede también preguntar si este encarnizamiento quirúrgico que uno hace, está justificado, pero para eso tenemos que recordar que Freud, el famoso psicoanalista se sometió él por voluntad propia a 39 operaciones. Era portador de un cáncer de piso de boca. Fue operado durante 14 años, 39 veces, y creo que nosotros, frente a los cánceres, en estas metástasis, tenemos un poco que tener el criterio que tenía Guillermo de Orange cuando decía a sus soldados, antes de la batalla, que había siempre que iniciar la batalla sin esperanzas y no había que tener éxito para perseverar en el esfuerzo. En ese sentido es que creo que hay que agradecer al Dr. Surraco su colaboración. Nada más.

Dr. Luis Surraco Mac Coll. — Al Dr. García Capurro debo aclararle que las perfusiones practicadas fueron 2 de 30 minutos y 2 de 40 minutos. Utilizamos como dije, mostaza nitrogenada en todos ellos, que desaparece a los 8 minutos de la sangre, y se les está haciendo en dosis seriadas de 10 mmgr. cada 5 minutos, de acuerdo al peso del enfermo. Al Dr. De Vecchi le advierto que

yo no tengo conocimiento sobre la infusión, de sustancias cancerígenas por vía linfática. Pero respecto a infusión y a permanencia de catéteres en el organismo, les advierto que en el Instituto Sloan Kettering yo vi colocar en la arteria hepática, desde la arteria radial, un catéter, que lo dejan 7 semanas, por el cual infunden, permanentemente metotraxato.

No es ningún problema la coagulación de la sangre en el sistema arterial por la permanencia en el catéter. Yo no hablé de infusiones, pero en los trabajos éstos de perfusiones, siempre se citan infusiones. Por ejemplo, en la última estadística de John Stehlin Jr. tiene 265 perfusiones y sólo 48 infusiones. A pesar de que consideran de que en algunos casos son muy útiles, no la practican mayormente, les interesa lo otro; la técnica que se está perfeccionando es la de la perfusión. Al Dr. Cosco Montaldo le advierto que nosotros, con 4 casos realizados, no podemos tener ningún criterio, ni pretendemos tener criterio, por lo menos en lo que me es personal, no se si el Dr. Miqueo comparte esta expresión mía. No puedo tener ningún criterio definitivo sobre el valor o no de la perfusión. Nosotros hemos querido realizar una técnica nueva aquí en el país, que se está haciendo y que se está extendiendo como un reguero en otras partes, sobre todo en EE.UU. Realmente si alguna crítica podía suponerse de las palabras del Dr. Cosco es que nosotros hemos hecho estas perfusiones un poco arriesgadamente por no contar, en los casos de perfusiones pélvicas, con los métodos correctos para asegurarnos que la filtración del producto a las vías sistémicas no se efectúe nada más que un 5 % que es lo que ellos aconsejan. Ahora, yo creo —lástima que no puedo mostrar algunas fotografías que tengo aquí— los casos fantásticos, favorables, que han tenido esta gente, con las perfusiones. En el número de pacientes tratados, tienen curas sorprendentes, y se insiste, como yo dije al principio aquí, de que no es que se pretenda curar, sino que se pretende mejorar algunas de las situaciones difíciles de los cancerosos. Una de las más frecuentes es la cura del dolor, aliviar el dolor, que fue lo que logramos en una de nuestras pacientes. Al otro paciente se le evitó quizá una amputación de miembro. En definitiva, yo no puedo, nosotros no podemos, con 4 casos, estar sentando conclusiones al respecto, pero nos guiamos por las conclusiones de los que han hecho hasta 265 perfusiones, que es la última estadística que yo tengo en mis manos. Al Dr. Ugon le aclaro que en uno de los apartados últimos que tengo de Huston, del Dr. Stehlin, sostiene que es muy frecuente ver en casos de melanomas tratados con perfusiones y resecaos posteriormente, ver metástasis pulmonares, y aconseja extirparlas, consiguiendo buenas sobrevidas. De manera que en ese sentido concuerda con la opinión del Dr. Ugon. No tengo nada más que decir.