

Quimioterapia regional intraarterial en el cáncer avanzado * **

Dres. JULIO C. PRIARIO,*** LUIS S. IRIONDO ****
y HELMUT KASDORF *****

1) GENERALIDADES

Dos hechos nos han llevado a comenzar con el uso de agentes quimioterápicos por vía intraarterial regional en el cáncer avanzado: 1º) Tratar de ofrecerle algo al enfermo canceroso que está fuera de todo recurso terapéutico clásicamente aceptado, como la cirugía y la radioterapia. 2º) El conocimiento de los trabajos de Klopp (4) y de la nueva técnica desarrollada por Sullivan (7) a partir de 1959, que parecen ofrecer una nueva esperanza en el tratamiento del cáncer.

Las razones de esta forma de administración de la droga son fundamentalmente dos: 1º) La alta concentración que de la droga se obtiene en los tejidos irrigados, concentración ésta mucho mayor que la obtenida en el resto de los tejidos del organismo (5), con lo que se aumenta el efecto antitumoral local y se disminuyen las posibilidades de efectos generales graves, como ser anemia aplásica, agranulocitosis, insuficiencia hepática, infección, diarrea, etc. 2º) Este método permite actuar sobre el área en que asienta el tumor por un tiempo prolongado y en forma continua, con lo que tenemos la posibilidad de que células tumorales que están en una faz metabólicamente inactivas, sean afectadas por el agente quimioterápico al entrar en actividad, o sea, al continuar su ciclo biológico.

En nuestro país, Gibert y Pérez-Fernández (2) aplicaron este procedimiento al tratamiento del cáncer del recto inoperable.

2) METODO

Drogas usadas.

De todos los agentes quimioterápicos antineoplásicos, hemos usado solamente algunos antimetabolitos como son el Methotrexate, que es un agente antifólico al cual hemos asociado el factor Citrovorum por vía intramuscular, para disminuir el riesgo de toxicidad sistémica, y el 5-fluor-uracil, que es un agente antipirimidínico.

Selección de enfermos.

Hemos usado este procedimiento en aquellos casos de pacientes que presentaban un cáncer donde la cirugía era imposible y la roentgenterapia inefectiva, o bien en aquellos casos en que los recursos antedichos aislados o combinados resultaron ineficaces. Aplicamos este método sólo en aquellos casos en que el tumor presentaba una extensión local y regional que nos permite realizar una acción química antitumoral, por medio de una infusión a través de la arteria nutricia de esa zona. Creemos que no se benefician con esta terapéutica aquellos pacientes que tienen un cáncer generalizado, así como también contraindicamos este procedimiento terapéutico en aquellos pacientes con mal estado general, muy debilitados o en caquexia. Tampoco aconsejamos este procedimiento en los enfermos que han sido so-

* Trabajo de la Clínica Quirúrgica "B" (Profesor Dr. José A. Piquinela) y del Instituto de Oncología (Profesor Dr. Alfonso Frangella).

** Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 8 de setiembre de 1965.

*** Profesor Adjunto de Cirugía.
**** Adjunto de Clínica Quirúrgica.
***** Profesor Adjunto de Radiología.

metidos a una terapéutica radiante o a una intervención quirúrgica importante, con una anterioridad inferior a un mes. Es también una contraindicación la insuficiencia hepática severa, la insuficiencia renal, un proceso séptico en actividad que puede generalizarse al disminuir las defensas generales por la presencia de la droga empleada, y en aquellos pacientes que no tengan una buena actividad de la médula ósea.

Cumpliendo con estos requisitos básicos, comenzamos nuestra experiencia con el tratamiento de 14 pacientes, en los cuales se han realizado 11 infusiones de cabeza y cuello, 1 infusión hepática y 4 infusiones pelvianas.

Los pacientes seleccionados, como expusimos anteriormente, son sometidos, mediante pruebas de laboratorio, a una valoración de la funcionalidad hepática, de la funcionalidad renal y de la médula ósea.

No realizamos este tratamiento en enfermos con una leucocitosis de menos de 3.000 glóbulos blancos o una plaquetope-

nia menor de 100.000 por mm. La anemia es una contraindicación relativa.

Técnica.

El procedimiento consiste en la colocación de un catéter de polietileno o polivinilo de calibre adecuado, en la arteria nutricia de la zona tumoral, con la finalidad de realizar un goteo permanente de sustancias anticancerosas. Para determinar con precisión la correcta posición del catéter, usamos dos métodos: 1º la inyección de sustancias opacas a los rayos X, Hypaque^(R) al 50%, con lo que obtenemos un angiograma peroperatorio, y 2º la inyección de fluoresceína sódica al 5%, en cantidades de 5 a 10 c.c., lo cual proporciona fluorescencia bajo luz ultravioleta al órgano o zona irrigados por la arteria cateterizada. Una vez determinado que el catéter está en la posición deseada, es fijado con seda a la adventicia del vaso. Es detalle importante que en todos los tiempos de manipulación y de traslado del

Quimioterapia regional por infusión arterial continua

Pacientes tratados	14
Infusiones realizadas	16

Drogas usadas

Drogas	Dosis diaria	Dosis total	Tiempo de infusión	Número de infusiones
5-fluor-uracilo	200 mg. a 500 mg.	1.250 mg. a 6.000 mg.	5 a 12 días	12
Methotrexate	50 mg.	250 mg. a 300 mg.	5 a 7 días	4

Vías de infusión

Carótida externa	Temporal superficial.	9 veces.	Control fluoresceína.
	Tiroidea superior.	1 vez.	Control fluoresceína.
	Directamente.	1 vez.	Control fluoresceína.
Hepática	Gastroepiploica derecha.	1 vez.	Control radiológico y fluoresceína.
Pelviana	Hipogástrica.	1 vez.	Control visual.
	Femoral.	3 veces.	Control radiográfico.

enfermo, se mantenga un flujo constante de suero heparinado por el catéter, para evitar el reflujo sanguíneo y la coagulación consiguiente en el mismo.

Técnica de la cateterización de la arteria carótida externa.

En aquellos tumores que asienten en cuello y cabeza, en zonas irrigadas por la arteria carótida externa, hemos usado la cateterización de esta arteria, abordándola por tres vías diferentes: 1º) por vía de arteria temporal superficial; 2º) por la arteria tiroidea superior, y 3º) directamente en la arteria carótida externa.

Cuando la técnica de cateterización es a través de la arteria temporal superficial, hemos usado la anestesia local. En los casos en que es necesario el abordaje en el cuello de las arterias carótida primitiva y externa, se usó la anestesia general o local potencializada.

La descubierta de la arteria temporal superficial, la hacemos según técnica de Watkins y Sullivan (9), por una incisión vertical preauricular. Se disecciona esta arteria en una longitud de 3 centímetros y luego de realizar una ligadura distal, se hace una arteriotomía en pico de flauta y se cateteriza en sentido retrógrado en una longitud de aproximadamente 6 a 8 centímetros, con lo que creemos haber llegado al tronco de la carótida externa.

Procedemos luego a la inyección de 5 c.c. de fluoresceína sódica al 5% para verificar si el extremo del catéter está en un punto tal en que la infusión a través del mismo se dirija a la zona que nosotros queremos irrigar y asegurarnos, de ese modo, que no estamos en la carótida primitiva, que llevaría a una irrigación del encéfalo, lo que debe ser evitado. La fluorescencia obtenida cuando se irriga a través de la carótida externa, corresponde a una zona que comprende la hemicara y hemicráneo correspondiente y que se extiende en el cuello hasta la región supraclavicular.

La aparición de fluorescencia en el globo ocular, nos indica que la punta del catéter está colocada en la arteria carótida primitiva. En este caso se retira unos centímetros y se verifica nuevamente la

zona infundida. Una vez controlada en esta forma la posición del catéter, se fija a la arteria y se saca por contraabertura. La fijación a la piel debe hacerse por varios puntos para evitar la salida accidental del catéter. Se inicia la infusión cuando el enfermo está en su habitación.

Cuando la cateterización de la arteria carótida externa se realiza por vía de la arteria tiroidea superior, se hace bajo anestesia general. Se efectúa una incisión de cervicotomía preesternocleidomastoidea amplia y, previa individualización de las arterias carótidas interna y externa, se disecciona la arteria tiroidea superior. Se secciona la misma y se cateteriza hacia el tronco de la arteria carótida externa. En caso de ser imposible la cateterización de la arteria tiroidea superior por su calibre pequeño o por desgarramiento de la misma, recurrimos a la cateterización directa de la arteria carótida externa, con o sin ligadura proximal de la misma. Cuando se obtiene la cateterización a través de la arteria tiroidea superior, realizamos lo que los autores brasileños denominan la lazada de seguridad, que consiste, según Capellano (1), en pasar una hebra de seda 4-0 por la adventicia del vaso cateterizado y luego exteriorizarla por la herida. En el momento de retirar el catéter, traccionamos suavemente de este hilo, con lo que se logra cohibir una eventual hemorragia.

El control de la posición correcta del catéter, lo realizamos en la forma ya mencionada con la inyección de fluoresceína sódica.

Técnica de la cateterización de la arteria hepática.

Se realiza bajo anestesia general. Se hace laparotomía supraumbilical, que nos permite realizar un inventario de las lesiones y tomar biopsias. Una vez hecho esto, se individualiza y se disecciona la arteria gastropiloica derecha, liberándola en unos 3 a 4 centímetros. Se hace ligadura distal y arteriotomía en pico de flauta. Se cateteriza con tubo de polietileno fino hasta la arteria hepática. El control de la posición correcta del catéter, lo hacemos por palpación, por angiografía hepática o por inyección de fluoresceína.

Las variaciones anatómicas de la irrigación arterial hepática son frecuentes, por lo que Khazei y col. aconsejan realizar una aortografía femoral, llevando el catéter a la altura del tronco celiaco (3). De este modo, antes de ir al acto quirúrgico, ya se tiene una idea exacta de la irrigación hepática.

Nosotros evitamos este examen preoperatorio inyectando una solución de fluoresceína al 5%, una vez colocado el catéter en la arteria hepática. Si todo el hígado adquiere fluorescencia consideramos que todo el órgano será irrigado por la sustancia inyectada. En caso contrario, según sea el lado derecho o izquierdo el no irrigado, iríamos a buscar arterias hepáticas accesorias que puedan tener origen en la arteria mesentérica superior, aorta o coronaria estomáquica respectivamente. La arteria gastroepiploica disecada y cateterizada se lleva al celular subcutáneo por la herida operatoria o por contraabertura, fijándola a la aponeurosis del abdomen. Esta maniobra es importante por la posibilidad de hemorragia al retirar el catéter. De este modo, ante esta eventualidad, la solución es fácil, pues la hemostasis requeriría solamente su abordaje en el celular subcutáneo o simplemente la compresión manual, que ha sido efectiva en nuestro caso de infusión hepática.

Técnica de la cateterización arterial de la infusión pelviana.

En este caso hemos usado dos vías: a través de la vía femoral con cateterización retrógrada o directamente por la vía hipogástrica.

1º) *Vía femoral.*—Se efectúa con anestesia local. Se realiza primero la descubierta de la arteria femoral común y su bifurcación y se carga la misma por encima y por debajo de su sitio de punción. La punción de la arteria se realiza con trocar que permita pasar, a través del mismo, el catéter de polietileno con un mandril metálico. Se marca previamente la longitud a introducir, que es de 15 centímetros aproximadamente. Una vez introducido el catéter en esta longitud, creemos haber llegado a la bifurcación aórtica. La posición correcta del catéter en este sitio, se

verifica por control radiológico, visualizado el mandril metálico. Según su ubicación se retira o se introduce lo necesario para lograr esta posición deseada.

2º) *Vía hipogástrica.*—Se realiza con anestesia general. Se efectúa una laparotomía mediana infraumbilical, que nos permita la exploración de toda la cavidad abdominal. Si el cáncer tiene una extensión exclusivamente pelviana, está indicado el tratamiento quimioterápico intraarterial regional. En caso de extensión lesional difusa al resto del peritoneo, ganglios lumbo-aórticos, metástasis hepáticas, etc., la indicación de esta terapéutica es discutible.

Si estamos en presencia de un cáncer infiltrante pelviano, la indicación surge clara. Se procede entonces a la disección de las arterias ilíacas primitivas, externa e interna, unilateral o bilateralmente. Se coloca el catéter por arteriotomía longitudinal en la hipogástrica, con o sin ligadura proximal. Si es posible se individualizan algunas ramas de la hipogástrica y se puede hacer la cateterización a través de ellas. Sea por arteriotomía o a través de la colateral, el catéter se saca por contraabertura, realizando un trayecto totalmente retroperitoneal, por el flanco o la fosa ilíaca.

Postoperatorio.

Los controles postoperatorios van dirigidos: 1º) a la vigilancia general del enfermo; 2º) a la marcha correcta de la infusión, y 3º) en lo regional, a la evaluación del efecto quimioterápico sobre la zona tumoral, la piel y las mucosas.

1º) En líneas generales, es necesario mantener una nutrición correcta y es obligatorio el uso de antibióticos por vía sistémica en forma profiláctica, en virtud de la disminución de las defensas generales a las infecciones ocasionadas por el uso de estas drogas. La diarrea es un signo de alarma como elemento indicador de toxicidad medicamentosa, más aún si se agrega enterorragia. Mediante el estudio en laboratorios, hacemos controles de leucocitosis, de plaquetas cada dos días y funcional hepático cada cinco días.

2º) En lo que se refiere a vigilancia de la infusión, se mantiene un flujo de

500 c.c. de suero glucosado isotónico o fisiológico, al cual agregamos 2.500 unidades de heparina y junto al agente quimioterápico se infunde en 24 horas. Antes de comenzar la infusión es fundamental cebar correctamente la tubuladura de la misma, para evitar la embolia gaseosa, razón por la cual usamos equipos de plástico. También colocamos dos frascos en serie, en forma tal que el único que se vacía es el que está en continuidad con el catéter arterial, evitando de este modo la embolia gaseosa cuando se usa bomba inyectora, o el reflujo de la sangre cuando se vacía el frasco.

Los 500 c.c. a infundirse en 24 horas pasan automáticamente si usamos una bomba eléctrica inyectora (Emdeco Pump $1/v$ Injector)^(R). Cuando no se dispone de esta bomba, se podrá graduar el gotero en 4 a 6 gotas por minuto, venciendo la presión arterial por presión hidrostática, colocando los frascos con suero a una altura adecuada o usando recipientes de plástico, con un manguito neumático y su respectivo manómetro. En este caso, se comprime el frasco de plástico con la finalidad de vencer la presión arterial. Este último procedimiento nos ha resultado de más difícil manejo. Tiene la ventaja sobre el anterior de que, en los pacientes hipertensos, se obvia el inconveniente de la altura exagerada a que es necesario colocar los frascos para vencer dicha presión arterial. Es fundamental el control de la permeabilidad de los catéteres. En caso de obstrucción de los mismos, se aspira fuertemente hasta obtener flujo sanguíneo y se inyecta luego suero heparinado, reiniciándose después la infusión. No nos parece prudente realizar la desobstrucción del catéter con una inyección a presión, particularmente cuando el mismo está colocado en la arteria carótida o en la bifurcación aórtica, por la posibilidad de embolización arterial. Esta posibilidad no tiene importancia en el caso de la cateterización de la arteria hipogástrica.

Si es necesario suspender la infusión temporariamente, se llena el catéter con suero heparinado (10 c.c. de suero fisiológico y 5.000 unidades de heparina) y se pinza el tubo distalmente, o se sella por calor. Este último método lo usamos cuando

queremos mantener el catéter por un lapso largo, para una eventual infusión posterior.

3º) La vigilancia local y regional es importante, por los cuidados de la herida operatoria y el tratamiento en casos de infección.

Regionalmente, observamos el efecto sobre el tumor y sobre las mucosas, en las cuales se observa congestión y ulceraciones.

La higiene bucal meticulosa es necesaria en los casos de infusiones carotídeas.

Conducta con el catéter una vez terminada la infusión.

Si se considera indicado retirar el catéter, una vez lleno de sangre se pinza y a las 48 horas se retira con tracción suave. La hemostasis se realiza con compresión manual. Si se ha usado lazada de seguridad en la tiroidea superior se liga ésta una vez que se ha retirado. Si el catéter no se puede sacar por estar firmemente amarrado o si se teme una hemorragia, especialmente en los casos donde se cateteriza una arteria profunda como la hipogástrica o la arteria gastroduodenal, se puede ligar el tubo a ras de piel, previa tracción moderada y se deja sepultado en el celular subcutáneo.

3) RESULTADOS

Hemos tratado 14 pacientes y hemos realizado 16 infusiones. Dos de estos pacientes fueron infundidos en dos oportunidades.

Las drogas usadas por nosotros fueron el 5-fluor-uracilo y el Methotrexate, asociados al factor Citrovorum.

La dosis diaria promedio de 5-fluor-uracilo correspondió entre 250 y 500 mg. y la dosis total estuvo comprendida entre 1.650 y 6.000 mg.

El tiempo promedio de infusión fue de 5 a 12 días para 12 infusiones con 5-fluor-uracilo y de 5 a 7 días para 4 infusiones de Methotrexate. La dosis diaria de Methotrexate fue de 50 mg. y la dosis total de esta droga estuvo entre 250 y 300 mg. Al Methotrexate hemos agregado factor Citrovorum por vía intramuscular para neutralizar la acción nociva de esta droga

Complicaciones

Edema doloroso regional	4
Infección de la herida	2
Ulceración de mucosas	2
Obstrucción del catéter	2
Retardo de cicatrización	1
Hemorragia por salida accidental del catéter	1
Submaxilitis	1
Hemorragia por necrosis tumoral	1
Trismus	1
Fístula enterovesical	1
Hematuria	1
Excitación psicomotriz	1
Síndrome tóxico	1
Aplasia medular	1
Leucopenia	1
Diarrea	2
Melenas	1
Vómitos	1

sobre la médula ósea. La dosis diaria de factor Citrovorum fue de 24 mg., es decir, 8 ampollas diarias.

Las vías de infusión que se usaron fueron: la carótida externa en 9 casos por

vía temporal superficial, una vez, a través de la tiroidea superior y una vez fue cate-terizada directamente. En estas 11 oportunidades controlamos la localización del catéter por la fluoresceína.

Tenemos un caso de cateterización de la arteria hepática a través de la gastro-epiploica con control radiográfico y de fluoresceína; 4 casos de infusión pelviana, uno a través de la arteria hipogástrica controlando la colocación del catéter por procedimientos visuales y palpatorios y en las tres oportunidades restantes cateteri-zamos la aorta terminal por la vía femoral, realizando el control radiográfico.

Los tumores infiltrantes de la pelvis que hemos tratado fueron los siguientes: dos adenocarcinomas de recto, un adenocarcinoma de ovario y un carcinoma epi-dermoide de cuello uterino.

El caso de infusión por arteria hepática correspondió a un adenocarcinoma de ve-sícula biliar con metástasis hepáticas.

Tumores tratados

Localización	Lesión primitiva	Histopatología	Número de casos
Cáncer infiltrante pelviano	Recto.	Adenocarcinoma.	2
	Ovario.	Adenocarcinoma.	1
	Cuello uterino.	Carcinoma epidermoide.	1
Hígado metastásico	Vesícula biliar.	Adenocarcinoma.	1
	Amígdala.	Carcinoma epidermoide.	2
	Lengua.	Carcinoma epidermoide.	2
Cáncer cervicofacial	Parótida.	Carcinoma indiferenciado.	1
	Seno maxilar.	Carcinoma epidermoide.	1
	Maxilar superior.	Sarcoma.	2
	Mejillas.	Carcinoma epidermoide.	1

Resultados

Sin modificaciones	5
Calma del dolor	8
Disminución del tamaño del tumor	7
Intolerancia a la infusión	1
Muerte:	
Aplasia medular	1
Progresión de la enfermedad	3

Nuestros casos de infusión de cuello y cabeza a través de la carótida externa, correspondieron a cánceres cervicofaciales, 2 carcinomas epidermoides de amígdala, 2 carcinomas epidermoides de lengua, 1 carcinoma indiferenciado de parótida, 1 carcinoma epidermoideo de seno maxilar superior, 2 sarcomas de maxilar superior y 1 carcinoma epidermoideo de mejilla.

Los resultados obtenidos con este tratamiento fueron los siguientes: en 3 casos no hemos observado modificaciones; en 8 casos hemos observado la calma del dolor y en 7 casos hemos comprobado la disminución del tamaño del tumor, es decir, que se han asociado, en algunos casos, las modificaciones subjetivas de calma del dolor con modificaciones objetivas al disminuir el tamaño del tumor. También hemos tenido un caso de intolerancia a la infusión y un caso de muerte por aplasia medular después del tratamiento con Methotrexate. En este último paciente, la aplasia medular fue desencadenada posiblemente por una hemorragia que sucedió a la salida accidental del catéter, de la carótida externa. Otros 3 pacientes fallecieron posteriormente como consecuencia de la progresión de la enfermedad.

Entre las complicaciones que hemos podido observar, sólo en un caso tuvimos una complicación grave, que fue el caso de aplasia medular ya mencionado. Las demás han sido complicaciones que pudieron ser dominadas fácilmente.

Hemos observado edemas dolorosos regionales en la zona de infusión, infecciones de la herida, ulceraciones de la mucosa bucal en los casos en que se realizó el procedimiento a través de la carótida externa, lesiones de ulceración que son manifestaciones tóxicas de la droga, pero que nos ponen en evidencia la eficacia de la misma.

Hemos observado también retardo en la cicatrización, pequeñas hemorragias al retirar el catéter, submaxilitis, hemorragias por necrosis tumoral, trismus, etc. Apreciamos un caso de fistula enterovesical en una infusión pelviana, así como hematurias en los casos de tumores que infiltran la vejiga. Otra complicación observada fue un caso de excitación psicomotriz, que mejoró con Taractan R. Se han registrado

casos de leucopenia, que nos obligaron a suspender la infusión y dos casos de diarreas graves, melenas y vómitos.

COMENTARIO

El procedimiento que hemos analizado, está reservado para aquellos casos de cánceres avanzados, ya que la quimioterapia no puede ser considerada, en el día de hoy, como una terapéutica de elección, sino paliativa o coadyuvante de la cirugía en el tratamiento de los tumores sólidos (6). Las razones por las cuales esta terapéutica química aún no es una terapéutica específica son: 1^o) que no conocemos una diferencia metabólica clara entre la célula tumoral y la célula normal. De ahí que las sustancias químicas de que disponemos en el presente, obran no sólo sobre las células tumorales sino también sobre las células normales del organismo, particularmente sobre aquellas que tienen una actividad metabólica elevada. Aquellas células que se reproducen con más actividad, tales como las células de la médula ósea, las del epitelio del tubo digestivo y las gonadales, son las más atacadas por estos agentes químicos, tal como pudimos poner en evidencia en ciertos accidentes que nos han sucedido, aplasias medulares y ulceraciones de la mucosa gastrointestinal.

La quimioterapia, usada por vía regional, tiene por finalidad concentrar la droga en la zona infundida. Por esta razón, se busca la arteria que irriga la zona donde asienta el tumor y se cateteriza para infundir en ella lentamente y por un lapso de varios días, las sustancias químicas diluidas en soluciones salinas fisiológicas o en glucosa isotónica. Como se puede deducir de lo anterior, el procedimiento no consiste sólo en la inyección de sustancias químicas en la arteria, sino que el método debe ser continuado por un período de días o semanas. Watkins (8) ha ideado un aparato especial para realizar la infusión durante meses. La razón para la prolongación del tratamiento está en que las sustancias químicas obran sobre las células tumorales en el momento en que éstas están en su máximo metabolismo, es decir, en el momento de división nuclear. Por lo

CUADRO (C)

Caso Núm.	Núm. Reg.	Edad	Sexo	Localización	Diagnóstico histológico	Vía de infusión
1	O. G. 22.751	56	Masc.	Mejilla.	Carcinoma epidermoideo.	Carótida ext., vía temporal.
2	M. S. de S. 45.697	57	Fem.	Ovario e infiltr. de pelvis.	Adenocarcinoma.	Aorta terminal, vía femoral.
3	H. L. F. Soc. Esp.	51	Masc.	Logia amigdalina.	Carcinoma epidermoideo.	Carótida ext., vía temporal.
4	S. M. de D. 211.618	46	Fem.	Vesícula biliar. Metástasis hepáticas.	Adenocarcinoma.	Hepática, vía gastroepiloica.
5	Ch. G. de F. 216.305	68	Fem.	Recto, infiltración pelviana.	Adenocarcinoma indiferenciado.	Aorta terminal, vía femoral.
6	P. F. 212.678	61	Fem.	Recto, infiltración pelviana.	Adenocarcinoma.	Aorta terminal, vía femoral.
7	L. F. 217.975	18	Fem.	Logia parotídea.	Carcinoma indiferenciado.	Carótida ext., vía temporal.
8	P. S. 224.824	56	Fem.	Seno maxilar.	Carcinoma epidermoideo.	Carótida ext., vía temporal.
9	J. C. N. San. Amer.	37	Masc.	Lengua, infiltración cuello.	Carcinoma epidermoideo.	Carótida ext., vía temporal contralateral.
10	H. G. R. 166.085	39	Masc.	Maxilar sup. infiltr. cavidad bucal y órbita.	Fibrosarcoma.	Carótida ext., vía temporal.
11	P. C. 221.653	73	Masc.	Surco gingivolin-gual.	Carcinoma epidermoideo.	Carótida ext., vía tiroidea.
12	V. D. Mutual. Part. Nac.	49	Masc.	Amígdala, infiltr. paladar.	Carcinoma epidermoideo indif.	Carótida ext., bilateral, vía temporal.
13	M. C. de C. 179.244	35	Fem.	Cuello uterino infiltrado, parametrios y vagina.	Carcinoma epidermoideo.	Iliaca interna bilateral.
14	O. P. G. 177.880	32	Masc.	Maxilar superior.	Fibrosarcoma.	Carótida ext., vía temporal.
15	L. F. 217.975	18	Fem.	Logia parotídea.	Carcinoma indiferenciado.	Carótida ext. directamente.
16	J. C. N. San. Amer.	37	Masc.	Lengua, infiltr. del cuello.	Carcinoma epidermoideo.	Carótida ext., vía temporal contralateral.

Control catéter	Droga	Dosis	Duración	Complicación	Resultado
Fluoresceína.	MTX.	50 mg. diarios.	7 días.	Infección.	Desaparición del dolor. Necrosis tumoral con aumento del defecto.
Radiográfico.	5 F-U.	500 mg.	5 días.	Hemorragia, hematuria. Retardo cicatriz.	Muy bueno (10 meses). Regresión de la sintomatología pelviana (síndrome de cistitis, hematuria, dolor).
Fluoresceína.	MTX.	50 mg. diarios.	6 días.	Hemorragia. Aplasia medular. Salida acc. del catéter.	Necrosis tumoral. Fallece en el postoperatorio por aplasia medular.
Fluoresceína.	5 F-U.	250 mg.	5 días.	Síndrome tóxico general. Vómitos.	Malo. Fallece a los 4 meses.
Radiográfico.	5 F-U.	500 mg.	7 días.	Fístula enterovesical. Melenas. Obst. catéter.	Sin modificaciones. Fallece a los 4 meses en caquexia.
Radiográfico.	5 F-U.	500 mg.	12 días.		Calma el dolor.
Fluoresceína.	MTX.	50 mg.	5 días.	Leucopenia.	Sin mejoría.
Fluoresceína.	5 F-U.	500 mg.	8 días.	Excitación psicomotriz.	Calma el dolor. Disminución del tumor. Eritema cutáneo.
Fluoresceína.	MTX.	50 mg.	5 días.	Ulceración mucosa bucal. Infil. dolorosa del cuello.	Desaparición del dolor. El tumor sigue su evolución progresiva.
Fluoresceína.	5 F-U.	500 mg.	5 días.	Hemorragia bucal.	Reducción del volumen del tumor.
Fluoresceína.	5 F-U.	500 mg.	10 días.	Obstruc. del catéter. Hemorragia bucofaríngea.	Alivio del dolor. Disminución del tamaño de la lesión.
Fluoresceína.	5 F-U.	500 mg.	9 días.	Ulceración mucosa labial. Infil. y edema del cuello. Trismus. Fiebre.	Calma completa del dolor. Se limpia la lesión. Necrosis tumoral. Disminuye infiltración peritumoral.
Visual.	5 F-U.	500 mg.	10 días.	Diarreas.	Calma completa del dolor, disminución del tamaño del tumor.
Fluoresceína.	5 F-U.	500 mg.	4 días.	Edema agudo de hemicara derecha.	Sin mejoría.
Fluoresceína.	5 F-U.	250 mg.	8 días.	Infección herida.	Sin mejoría.
Fluoresceína.	5 F-U.	500 mg.	2 días.	Edema regional. Obst. del catéter.	Sin mejoría.

tanto, para tomar a todas las células del tumor en su período de división, es preciso hacer la infusión por largos períodos.

Las dos drogas que se han usado en nuestra experiencia interfieren en el metabolismo del núcleo celular y por lo tanto, para que esta interferencia tenga lugar, es preciso realizar la infusión de las mismas por un período de varios días o semanas, según el tipo de tumor.

Del análisis de nuestros casos se puede observar que, aunque no se obtuvo ningún caso de curación, se ha logrado mejoría desde el punto de vista clínico general, y en particular, la desaparición del dolor por períodos variables.

En algún caso hemos apreciado la necrosis del tumor, lo que pone en evidencia una acción específica de la droga sobre la célula tumoral. En 7 de nuestros casos, hemos observado la necrosis tumoral y en algunos de ellos, aunque no hemos podido objetivarlo, lo sospechamos, como sucedió en el caso del hígado secundario tratado con infusión a través de la arteria hepática, donde pudimos apreciar una hiperleucocitosis en el postoperatorio, lo que nos hace pensar en una necrosis tumoral.

Teóricamente, podríamos llegar a destruir la totalidad del tumor, con dosis importantes de estos fármacos, pero no podría ser tolerado por el huésped, ya que las dosis tumoricidas serían letales.

En el caso particular de Methotrexate, usamos dosis mortales por infusión intraarterial, pero neutralizamos el pasaje a la circulación general de esta droga mediante la acción del factor Citrovorum.

A pesar de esa precaución, en uno de nuestros casos tuvimos que lamentar la aparición de una aplasia medular, seguida de muerte del paciente.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se realiza un estudio del método de la infusión intraarterial regional de agentes químicos antineoplásicos en 14 pacientes, en los cuales se efectuaron 16 infusiones.

Las drogas que se usaron fueron el 5-fluor-uracilo y el Methotrexate, asociado al factor Citrovorum.

Los cancerosos que se trataron fueron todos cánceres avanzados, ya que se reser-

vó este procedimiento para aquellos casos en donde las terapéuticas convencionales no podían actuar más.

Se usó este procedimiento en los cánceres de cuello y cabeza, en los cuales se pudo poner de manifiesto una acción directa de la droga sobre el tumor, evidenciado por necrosis del tumor en algunos casos y por la desaparición de los dolores en la mayoría de ellos.

También se usó este procedimiento en tumores secundarios de hígado y en tumores infiltrantes de la pelvis, como ser tumores del recto y del ovario.

Se describe la técnica para la cateterización de la arteria carótida externa, ya sea por vía de la arteria temporal superficial, de la arteria tiroidea superior o directamente sobre la carótida externa. Se describe también la técnica de cateterismo de la arteria hepática, así como la técnica de la infusión pelviana, ya sea por vía de aorta terminal o por colocación directa de los catéteres en las arterias hipogástricas.

Se analizan los resultados obtenidos en estos 16 casos.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

On réalise une étude de la méthode de l'infusion intra-artérielle régionale d'agents chimiques anti-cancéreux chez 14 malades dans lesquels on effectua 16 infusions.

Les drogues que l'on employa furent le 5-fluor-uracile et le Méthotrexate, associé au facteur Citrovorum.

Les cancéreux traités, furent tous des cancers avancés, puisque l'on réserva ce procédé pour les cas où les thérapeutiques conventionnelles ne pouvaient plus y agir.

On utilisa ce procédé chez les cancers du cou et de la tête, dans lesquels on put mettre en évidence une action directe de la drogue sur la tumeur, action manifestée par la nécrose de la tumeur dans quelques cas et par la disparition des douleurs parmi la plus grande partie des cas.

Aussi, l'on employa ce procédé dans les tumeurs secondaires du foie et dans les tumeurs infiltrantes du rectum et de l'ovarium.

On décrit la technique pour le cathétérisme de l'artère carotide externe, soit

par la voie de l'artère thyroïdienne supérieure ou directement sur le carotide externe.

On décrit aussi la technique du cathétérisme de l'artère hépatique, et celle de l'infusion pelvienne, soit par la voie de l'aorte terminelle ou par l'emploi direct du cathétérisme dans les artères hypogastriques.

On analyse enfin, les résultats obtenus chez ces 16 cas.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

A study of the intra-arterial regional infusion method is done.

The drugs used were 5-fluor-uracile and Methotrexate, associated to Citrovorum factor.

This method was only used in patients with advanced carcinomas.

Most of head and neck cancer treated by this procedure pointed out the direct action of drugs on the tumor, showing a tumor necroses and alleviation of pain.

Metastatic liver cancer and infiltrative malignant tumors of the pelvis, were also treated.

The technique of catheterization of different arteries is described.

The results obtained in 16 cases are discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. CAPELLANO, R. Comunicación personal.
2. GIBERT, P. y PÉREZ-FERNÁNDEZ, S. Quimioterapia regional pelviana aplicada al tratamiento del cáncer de recto inoperable. *3º Congreso Internacional de Proctología, Vol. 11*: pág. 814; Editorial García Morales-Mercant S. A., Montevideo, 1963.
3. KHAZEI, A., WATKINS, E. and SULLIVAN, R. D. Cateterismo de arteria hepática para quimioterapia mediante inyección prolongada en caso de cáncer hepático. *Clinicas Quirúrgicas de Norte América*, pág. 763, junio 1964.
4. KLOPP, C. T., ALFRED, T. C., BATEMAN, J., BARRY, J. N. and WINSHIP, T. Fractionated intra-arterial Cancer Chemotherapy with Methyl bis Amine Hydrochloride. *Ann. Surg.*, 132: 811, 1950.
5. LIGUORI, V. R., GIGHIO, J. J., MILLER, E. and SULLIVAN, R. D. Effects of different doses schedule of amethopterin on serum and tissue concentration and urinary excretion patterns. *Clin., Pharmacol. Therap.*, 3: 34, 1962.
6. PRIARIO, J. C. y KASDORF, H. Consideraciones sobre la quimioterapia de acción antitumoral. *Rev. Cir. Uruguay*, 36: 49, 1966.
7. SULLIVAN, R. D., MILLER, E. and SYKES, M. P. Antimetabolite-Metabolite combination cancer chemotherapy, effect of intra-arterial Methotrexate, intramuscular Citrovorum factor therapy in human cancer. *Cancer*, 12: 1267, 1959.
8. WATKINS, E. (JR.). Chronometric Infusor. An apparatus for protracted ambulatory infusion therapy. *New England J. Med.*, 269: 850, 1963.
9. WATKINS, E. (JR.) and SULLIVAN, R. D. Cancer Chemotherapy by prolonged arterial infusion. *Surg. Gynec. and Obst.*, 118: 3, 1964.