

Tampoco tenemos experiencia en el uso de coloides radioactivos por vía intrapleural. Desde Weisberger (3) en 1958, numerosos autores señalan iguales resultados con esta modalidad terapéutica que con el uso de agentes alquilantes, por lo que, considerando el costo mucho menor de estas últimas sustancias y su manejo más fácil, no vemos indicación para su utilización.

BIBLIOGRAFIA

1. ESTEVEZ, ROBERTO. Comunicación personal.
2. SANTOS SILVA, MOACYR. Comunicación personal.
3. WEISBERGER, A. S. Direct instillation of nitrogen mustard in the management of malignant effusions. Ann. New York Acad. Sc., 68: 1091, 1958.

La infusión intraarterial en el tratamiento de las metástasis hepáticas

Dres. AGUSTIN E. D'AURIA, LUIS S. IRIONDO
y JULIO C. PRIARIO *

INTRODUCCION

Realizado el diagnóstico de carcinoma secundario de hígado, y conociendo el pronóstico en general, fatal a breve plazo, la conducta habitual de médicos y cirujanos es la abstención de todo tratamiento o su limitación a analgésicos.

Frente a metástasis localizadas en una parte del hígado, es posible realizar intervenciones quirúrgicas como metastasectomías, segmentectomías o lobectomías hepáticas. Desgraciadamente, son pocos los casos en que el cirujano puede actuar de esa forma. Watkins (13) señala la posibilidad de exéresis en 2 de 195 casos tratados. La radioterapia tendría particular valor en las metástasis del neuroblastoma (7).

Dentro del armamentario actual contra la enfermedad neoplásica, la quimioterapia es la que va a prestar posibilidades de paliación a mayor número de pacientes. Preferimos la quimioterapia intraarterial (3, 9), porque la metástasis hepática recibe su irrigación casi exclusivamente por ramas de la arteria hepática (2); porque se logran mayores concentraciones de la droga; y porque el hígado se encarga de detoxificar algunos de los citostáticos, como el 5-FU. Preferimos la quimioterapia intraarterial continua, porque para que cada célula neoplásica fuera afectada por el citostático, debe estar expuesta en teoría por lo menos una vez al efecto de éste. La droga debe ser suministrada durante el tiempo de duplicación del tumor, que ha sido calculado para las metástasis hepáticas entre 19 y 110 días (12).

Dada la variabilidad de evolución de las metástasis hepáticas, y para evitar caer en el error científico de atribuir la mejoría del pa-

ciente o la lenta evolución de un tumor al tratamiento instituido, creemos necesario referirnos a la historia natural de la enfermedad.

HISTORIA NATURAL

Las metástasis hepáticas son frecuentes en el desarrollo de la afección neoplásica. En el Hospital de Clínicas de Montevideo, pluridisciplinario, egresaron en el lapso 1953-1970, 105.404 pacientes. Un total estimativo de 12.000 enfermos lo hicieron con el diagnóstico de cáncer (11,3 % del total). El número de pacientes con carcinoma secundario de hígado fue de 921 (0,8 % del total y 7,6 % de los enfermos neoplásicos).

El origen del tumor primario estuvo en estómago en 245 casos (26,9 %), en colon y recto 141 (15,5 %), en vías biliares y vesícula 119 (13,1 %), en páncreas 73 (8,0 %), en pulmón 27 (2,9 %), en mama 24 (2,6 %), en esófago 21 (2,2 %). Localizaciones variadas correspondieron a 34 casos (3,7 %) y en 226 pacientes (24,9 %) no se localizó el primario.

La sobrevida de estos pacientes es en general breve. En nuestro hospital hemos podido realizar el seguimiento de 60 pacientes con metástasis hepáticas, en los que no se había realizado un tratamiento específico de la localización secundaria: obtuvimos una sobrevida media de 48 días. Se hace notar que el 70 % de estos pacientes fallecieron dentro del hospital.

Estudios realizados en medios con seguimientos más correctos (5, 6, 8), han determinado que la mediana de sobrevida de estos pacientes es de 75 días (5). No obstante, 1 de cada 4 enfermos tiene una supervivencia mayor de 6 meses (1).

El pronóstico de las metástasis hepáticas depende de:

a) *Origen del primario.* La sobrevida es mayor cuando el primario está en colon (promedio de 101 días en nuestros casos); es menor

Trabajo del Equipo Oncológico de la Clínica Quirúrgica "B", Prof. Dr. Jorge Pradines.

* Docente Adscripto de Clínica Quirúrgica, Asistente de Clínica Quirúrgica y Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica.

cuando se halla en estómago (56 días); y aún menor si está en vesícula o vías biliares (46 días).

b) *Tipo histológico del tumor.* Mayor en los adenocarcinomas que en los carcinomas epidermoides.

c) *Extensión macroscópica de las metástasis.* Obviamente mayor en las solitarias que en las múltiples, y mayor en las localizadas a un lóbulo que en ambos.

d) *Ictericia y ascitis.* Su presencia es de pronóstico ominoso. 18 de nuestros pacientes con ictericia sobrevivieron una mediana de 47 días. 15 enfermos con ascitis tuvieron un promedio de vida de 40 días. Aquellos que presentaban ictericia y ascitis al mismo tiempo, que lo fueron 6, sobrevivieron tan sólo 37 días.

e) *Fosfatasa alcalina.* Seis de nuestros pacientes con valores de fosfatasa alcalina por encima de 15 U. Bodanski tuvieron evolución fatal en un término promedio de 26 días.

f) *Posibilidad de derivación intestinal y biliar.* La paliación lograda por el restablecimiento del tránsito en los neoplasmas digestivos estenosantes, así como la derivación biliar (que debe ser buscada a toda costa si hay obstrucción de la vía biliar principal), es mucho mayor que cualquier tratamiento aislado sobre las metástasis hepáticas.

METODO

Drogas usadas.

Entre todos los antimitóticos, hemos utilizado de preferencia el 5-Fluoruracilo. En las primeras infusiones, a modo de experimentación, lo asociamos en tres casos a la Metilbencilhidrazida (Natulán). Actualmente lo utilizamos como única droga.

El 5-Fluoruracilo se dio en 9 pacientes con el programa de 500 mgs. diarios, en 3 a razón de 250 mgs. por día y en 1 a la dosis de 1.000 mgs. diarios. Las dosis totales oscilaron entre 1.250 y 11.500 mgs., con una media de 5.425 mgs.

La metilbencilhidrazida se administró al paciente a la dosis de 65 mgs. diarios y a otros dos a razón de 250 mgs. diarios. Las dosis totales tuvieron un mínimo de 375 mgs. y un máximo de 1.065 mgs., con un promedio de 645 mgs.

Selección de pacientes.

Realizadas con criterio más amplio al inicio, reservamos actualmente la infusión intraarterial de antimitóticos par aquellos enfermos que presentan:

a) *Estado general aceptable.* No debe realizarse en pacientes con hematocrito inferior a 30 %; leucopenia menor de 3.000; trombocitopenia importante; tiempo de protrombina menor del 50 %.

b) *Sin ictericia franca* (salvo que fuera de tipo obstructivo y se pueda hacer una derivación biliar concomitante).

c) *Sin ascitis importante.*

d) *Primario* procedente de *tubo digestivo, páncreas o vía biliar* (primitiva o accesoria).

e) *Primario* procedentes de *otras zonas* del organismo, pero controlable.

f) *Metástasis sincronas o metácronas* (no está justificado el procedimiento en las préconas).

Técnica.

Previa laparotomía supraumbilical (transversa subcostal o mediana), se realiza un inventario de las lesiones abdominales y hepáticas, así como toma de biopsias. Se individualiza la arteria gastroepiploica en el ligamento gastrocólico (siempre más cercana al estómago que la vena), y a través de ella se coloca un catéter de polietileno (PE-60) avanzándola hasta la gastroduodenal primero, y llevándolo hasta la división de la hepática común en hepática propia y gastroduodenal. Preferimos colocar el extremo del catéter introducido en la hepática común, para evitar que irrigue solamente una rama de división de la hepática prop'a. Se controla la posición del catéter con fluoresceína, azul de metileno o angiografía.

La introducción del tubo directamente por la gastroduodenal, tal como lo hace Watkins (13), la realizamos en un caso. Stehlin (11), previa colocación del catéter en la gastroepiploica, lo extrae por la gastroduodenal para reintroducirlo mejor hasta la hepática: maniobra dificultosa pero que puede ser útil para la fijación del catéter.

Realizamos sistemáticamente ligadura de las ramas supraduodenales de la arteria pilórica, para evitar la gastritis química. En un caso se hizo colecistectomía profiláctica, para impedir una eventual colecistitis química.

Debe cuidarse especialmente la existencia de ramas hepáticas accesorias provenientes de la coronaria o de la mesentérica superior. De no lograr la coloración total del hígado con fluoresceína, deben buscarse dichas arterias, en las que se colocará otro catéter diferente.

Es útil disecar la gastroepiploica y llevarla al celular subcutáneo, supra aponeurótica, para evitar hemorragias intraperitoneales en caso de salida del catéter.

Cuando no se puede llegar a la gastroepiploica por extensión directa del tumor, operaciones previas, hipertensión portal, cabe la posibilidad de utilizar la arteria esplénica (13) o la aorta, introduciendo el catéter en la femoral y llevándolo hasta el tronco celíaco. El último procedimiento lo realizamos en 1 caso.

Métodos de infusión.

Para realizar una infusión intraarterial es necesario un sistema que asegure una presión del líquido a infundir superior a la arterial. Para ello utilizamos tres tipos de sistemas:

a) *Gravitatorio.* Simple, no puede nunca determinar una embolia gaseosa. Es dificultoso por tener que elevar los frascos de infusión a un nivel de 2,50 mts. a 3 mts. de altura, con el consiguiente trastorno para el personal de enfermería.

b) *Bombas de infusión fijas.* A través de un mecanismo de excéntrica o de inyector, puede utilizarse un motor que actúe permanente. Su ventaja es su fácil manejo; su desventaja es la citada posibilidad de embolia gaseosa, su detención si hay falta de corriente eléctrica y su costo.

c) *Bombas de infusión portátiles* (Sigma-motor ML-6, Chronofusor). Permiten la deambulación del paciente y su vida prácticamente normal, reintegrados a su medio.

Solemos utilizar suero glucofisiológico al que agregamos 2.500 mg. de heparina por litro de sustancia a infundir, y el antimotético a utilizar.

Controles postoperatorios.

a) *Vigilancia general del paciente.* Aparte del control diario tratando de percibir cualquier signo de toxicidad, deben ser realizados hemogramas bisemanales y funcionales hepáticos hebdomadarios para tener un índice de la respuesta del enfermo y la toxicidad de la droga.

b) *Vigilancia local y regional.* El punto de emergencia al exterior del catéter debe ser cuidado celosamente. La curación debe ser cambiada asépticamente cada 4 días. La infección debe ser evitada a cualquier costo, pues exige el retiro del catéter.

Conducta con el catéter una vez terminada la infusión.

Debe pinzarse el catéter luego de inyectar suero heparinado, cortarlo distalmente y dejarlo aplicado contra la pared abdominal. Preferimos que espontáneamente se movilice a realizar maniobras de tracción.

RESULTADOS

Hemos tratado 13 pacientes, entre 29 y 67 años. Seis pacientes tenían el primario en colon y recto; 2 en vesícula biliar; 1 en estómago; 1 en páncreas y 1 en mama.

En 10 pacientes las metástasis eran sincronas con el primario; en 2, precronas y en 1, metácrona.

Sólo 1 de los enfermos presentaba ictericia; 5 presentaban ascitis, 3 de escasa entidad y 2 abundante.

Once tenían metástasis en ambos lóbulos y 2 en sólo 1 lóbulo.

Algunos pacientes sólo recibieron alivio del dolor como única mejoría. Uno de ellos, portador de una neoplasia de páncreas con metástasis retroperitoneales, notaba franca disminución de sus algias al infundir el citostático, remisión que desaparecía al continuar la infusión solamente con suero.

En 4 enfermos se observó disminución de los valores de fosfatasa alcalina y del tenor de bilirrubina, descenso que en general cesó poco tiempo después de finalizada la infusión.

Controlamos la evolución del tumor mediante la medición clínica de la hepatomegalia (si existe); por la centellografía hepática seriada; y por la oleohepatografía (4). En una paciente se logró una necrosis completa de la metástasis, con formación de una cavidad seudoquística que requirió drenaje externo como terapéutica. En otro paciente se logró en forma transitoria la disminución gamagráfica de las metástasis.

El tiempo de sobrevida osciló entre 8 y 850 días, con un promedio de 259 días. En 2 de los pacientes se desconoce su evolución por provenir del interior del país. De los 11 restantes, 10 sobrevivieron 30 días, 8 sobrepasaron los 60; 6 los 180 días; 3 los 360; 1 paciente sobrevivió 3 años y 2 meses.

Creemos que el procedimiento fue efectivo en 5 casos (4 metástasis sincrona y 1 metácrona), con origen del primario en colon y recto en 3 casos, estómago 1, mama 1; inefectivo en 5 casos (precrona 1, sincrona 4), originados en vesícula biliar 2, páncreas 1, de origen ignorado 1; perjudicial en 3 casos, por complicaciones atribuibles al procedimiento.

Complicaciones.

Las complicaciones graves fueron en general consecuencias del procedimiento: en un enfermo se produjo una perforación de la arteria gastroduodenal por erosión del catéter; reintervenido, apareció luego una fístula duodenal lateral que determinó su fallecimiento. En 2 casos el procedimiento se complicó por cuadros oclusivos intestinales.

Ha habido una amplia gama de efectos adversos de mediana y menor entidad, unos vinculados al citostático y otros al método utilizado. Entre los relacionados con la droga, y reversibles con su supresión, tuvimos vómitos (3 casos), diarrea (2 casos), estomatitis, alopecia, glositis, gastritis en un solo caso. La necrosis total de la metástasis ya citada, determinó un drenaje al exterior de la cavidad quística, luego de lo cual la paciente vivió 2 años y 7 meses más.

Las complicaciones menores debidas al procedimiento fueron: obstrucción del catéter (2 veces), perforación del tubo (1 vez), hemorragia discreta por la herida (2 casos) y supuración alrededor del catéter (1 caso).

COMENTARIO

La observación de nuestros casos muestra que en ninguno de ellos se obtuvo la curación del proceso neoplásico. En un 38 % de ellos se logró mejoría evidente: cifra similar a la obtenida por Rochlin (10). No hemos llegado a los porcentajes señalados por Sullivan (12): 54 % y por Watkins (13): 71 %.

Destacamos el franco aumento del tiempo de sobrevida de nuestros pacientes: una mediana de 259 días frente a una sobrevida promedio de 48 días. Consideramos que la diferencia no se debe solamente a una selección

de enfermos ni al particular cuidado con el que se han vigilado los pacientes infundidos. El uso de bombas portátiles otorga a estos pacientes la posibilidad de una vida casi normal durante muchos de los meses que les otorga el tratamiento.

RESUMEN

No se puede juzgar el resultado de un tratamiento sin conocer la historia natural de las metástasis hepáticas. Se comprueba que la sobrevida media de 60 de los 921 pacientes egresados del Hospital de Clínicas de Montevideo con tal diagnóstico es de 48 días. Es mayor esa sobrevida en neoplasmas originados en colon que en estómago o vías biliares. La presencia de ictericia o ascitis reduce esa sobrevida.

Se estudia el método de infusión intraarterial hepática con agentes antineoplásicos, fundamentalmente el 5-FU. Se analizan los resultados, observando que se lograron resultados paliativos francos en un 38 %, así como un aumento del tiempo de sobrevida.

RÉSUMÉ

Il faut connaître l'histoire naturelle des métastases hépatiques pour évaluer le résultat d'un traitement. La moyenne de survie de 60 malades parmi les 921 qui sont sortis de l'Hôpital de Cliniques de Montevideo avec ce diagnostic, a été de 48 jours.

La survie est supérieure dans les cancers qu'ont la tumeur primaire dans le colon que dans ceux qui l'ont dans l'estomac ou les voies biliaires. La présence de jaunisse ou d'ascite réduit le temps de survie des malades ayant des métastases hépatiques.

On réalise une étude de la méthode de l'infusion intra-arterielle hépatique avec agents antimittotiques. On analyse les résultats de ce procédé, en employant surtout le 5-Fluoruracile. On remarque qu'on a obtenu de bons résultats palliatifs dans le 38 % des cas, ainsi qu'une prolongation du temps de survie.

SUMMARY

It is impossible to judge on the results of a treatment without knowing the natural history of hepatic metastases. A study was done on 60 out of the 921 patients who were discharged from the Clinicas Hospital, Montevideo, with such diagnosis. The median survival time of those patients was 48 days. Survival is longer in the patients who have the primary tumor in colon than in those who have it in the stomach or the biliary tree. Jaundice and ascitis decrease the survival time of the patients with metastatic liver cancer.

The method of intrarterial liver infusions with chemotherapeutic agents is described. Results of the procedure are discussed. Good palliation was obtained in 38 % of the cases, as well as an increasing in survival time.

BIBLIOGRAFIA

1. BENGMARK, S. Palliative behandlung von metastatischem leberkrebs und pathophysiologische bemerkungen. Schweizer Med. Wochenschrift 99: 571, 1969.
2. BREDDIS, C. and YOUNG, G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am. J. of Pathology. 30: 969, 1954.
3. D'AURIA, A. E. Posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento en los carcinomas secundarios de hígado. Tesis de Profesorado. Facultad de Medicina de Montevideo, 1969.
4. DAVIDENKO, N. y SILVA-GARCIA, E. La oleohepatografía: un nuevo método de estudio. Resultados preliminares. 20º Congreso Uruguayo de Cirugía. 2: 65, 1969.
5. JAFFE, B. M., DONEGA, W. L., WATSON, F. and SPRATT, J. S. (Jr.). Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. Surg. Gynec. and Obs. 127: 1, 1968.
6. PESTANA, C., REITEMEIER, R. J., MOERTEL, Ch. D., JUDD, E. S. and DOCKERTY, M. B. The natural history of carcinoma of the colon and rectum. Am. J. of Surgery. 108: 826, 1964.
7. PHILIPS, R., KARNOFSKY, D., HAMILTON, L. D. and NICKSON, J. J. Roentgentherapy of hepatic metastases. Am. J. of Roentgenology. 71: 826, 1954.
8. PETTAVEL, J. et MERGENTHALER, F. Traitement chimiotherapique des métastases hépatiques en fonction de leur evolution spontanée. Schweizer Med. Wochenschrift. 99: 588, 1969.
9. PRIARIO, J. C., IRIONDO, L. S., KASDORF, H. Quimioterapia regional intra arterial en el cáncer avanzado. Rev. Cir. Uruguay. 36: 249, 1966.
10. ROCHLIN, D. B. and SMART, C. R. An evaluation of 51 patients with hepatic artery infusion. Surg. Gyn. and Obst. 123: 534, 1966.
11. STEHLIN, J. S. (Jr.). Comunicación personal.
12. SULLIVAN, R. D., WATKINS, E. (Jr.), OBERFIELD, R. A. and KHAZEI, A. M. Chemotherapy of liver cancer by protracted ambulatory infusion. A scientific exhibit presented at the A.M.A. meeting, Atlantic City, New Jersey, June 18-22, 1967.
13. WATKINS, E. (Jr.), KHAZEI, A. M. and NAHRA, K. S. Surgical basis for arterial infusion chemotherapy of disseminated carcinoma of the liver. Surg Gyn. and Obst. 130: 581, 1970.