

TEMA MONOGRAFICO

Quimioterapia por vía arterial de los tumores malignos*

R. Escó Barón**

Introducción

El tratamiento del cáncer es un problema que en la actualidad no está resuelto, por lo que día a día se precisa una labor de investigación en todos los aspectos. Frutos de ella son el conocimiento de nuevos mecanismos biológicos implicados en el cáncer, la aparición de fármacos nuevos o la renovación de las técnicas terapéuticas existentes.

En esta línea de mejorar los resultados terapéuticos se encuadra la utilización intraarterial de quimioterapia, que de una manera absolutamente simplista pretende llevar mayor cantidad de fármaco activo al área tumoral, a la par que se reduce en la circulación sistémica. Para que esto se cumpla son precisos unos condicionantes por parte del fármaco y del tumor que se han analizado brevemente.

Propiedades de los fármacos. Los factores determinantes de la actividad de un fármaco antitumoral inyectado en el sistema vascular son: 1) perfusión del tumor; 2) difusión del fármaco (gradiente de actividad); y 3) capacidad del fármaco de cruzar capilares y membranas capilares.

Mediante la quimioterapia intraarterial se pretende una perfusión muy alta en el tumor y baja en el resto del organismo. Eckman y cols.²², han establecido que las ventajas de la vía intraarterial son:

- La relación integral del tiempo y las concentraciones arteria-tejido.
- La independencia de la tasa de infusión.

* Este trabajo ha sido realizado durante un período de visita al Servicio de Quimioterapia de la Clínica Universitaria de Navarra. Se agradece la colaboración ofrecida por la Facultad de Medicina y la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra. Gracias también a la Sra. Dña. Begoña Lezano por mecanografiar, corregir y preparar la versión final del manuscrito.

** Médico Adjunto del Departamento de Radioterapia, Cátedra de Radiología y Terapéutica Física. Hospital Clínico de la Facultad de Medicina de Zaragoza.

- Disminución en el resto del organismo de las concentraciones del fármaco por:

- aumento de la permeabilidad capilar,
- aumento de la unión fármaco-célula,
- disminución del flujo en el tumor.

Ante estas razones, es obvio que podemos influir sobre la concentración del fármaco en el sistema vascular, buscando concentraciones máximas en lugares determinados. El tiempo de contacto, en principio, es difícilmente manipulable; sin embargo se pueden elegir aquellos fármacos que presentan una vida media corta o muy corta, con el fin de que el fármaco se una rápidamente a las células tumorales y que al ser aclarado rápidamente del plasma pase poco a la circulación sistémica.

Con estos datos sobre farmacología, y disponiendo de las características farmacológicas de los quimioterápicos (Tabla I), se puede deducir que, por ejemplo, dactinomicina y BCNU son útiles (vida media de pocos minutos) y que ciclofosfamida es menos útil.

Aspectos del tumor. Además existen unos condicionantes por parte del tumor, motivados por su vascularización, y que en unos casos serán positivos y en otros no. Así, aquellos tumores con buena vascularización arterial, pero de flujo lento, serán idóneos para el tratamiento intraarterial.

También es importante la relación de flujo que existe entre el tumor y el territorio donde asiente, que en teoría debería ser favorable para el tejido tumoral.

Las alteraciones vasculares en el tumor y lecho tumoral van a influir en el sentido expuesto y esta situación será especialmente importante en dos circunstancias: primera, los territorios sometidos a radioterapia, donde existe una pobreza vascular condicionada por las radiaciones ionizantes; y segunda, la existencia de zonas anóxicas en el centro del tumor, que tiene lugar en las neoplasias de gran tamaño.

Por último existen territorios anatómicos donde se puede conseguir que estas premisas sean muy próximas a la realidad, como en SNC, hígado o extremidades, en

Tabla I. VIDA MEDIA PLASMÁTICA INICIAL DE ALGUNOS CITOSTÁTICOS

Actinomicina D.....	2 min.
Vindesina.....	4 min.
Carmustina (BCNU).....	5 min.
Cisplatín.....	10 min.
Tio-tepa.....	10 min.
Citarabina.....	10 min.
Adriamicina.....	12 min.
Mitomicina C.....	10-20 min.
5-Fluorouracil.....	10-20 min.
Vincristina.....	15 min.
Vinblastina.....	15 min.
Mostaza nitrogenada.....	15 min.
Dacarbazina (DTIC).....	30-40 min.
Daunomicina.....	30-50 min.
Methotrexate.....	45 min.
Clorambucil.....	1,5 horas
Bleomicina.....	2,4 horas
Mitramicina.....	3 horas
Hidroxiurea.....	2-5 horas
Ciclofosfamida.....	4-6,5 horas
6-Mercaptopurina.....	6-8 horas

tanto que en otros territorios, como retroperitoneo y algunos huesos (vértebras, calota...) la vascularización de la zona hace que, a priori, no se cumplan las condiciones expuestas.

Así pues, ante estos hechos expuestos, se puede pensar que con un producto de características farmacológicas adecuadas (vida media corta, relación proporcional entre dosis y respuesta, afinidad tisular, etc.), y con localización tumoral adecuada, se pueden diseñar programas de enorme interés, ya que como han comunicado Calvo y cols.¹² tal vez no se debe hablar de fármacos inactivos frente a un tumor determinado sino de concentraciones inadecuadas del fármaco en el área tumoral.

Por todo ello, existe un renovado interés en la utilización racional de la quimioterapia intraarterial, como se puede observar en las numerosas publicaciones de los últimos años. En este artículo se revisan los resultados más significativos de las series de la literatura actual.

Sistema nervioso central

En los últimos años se ha despertado un creciente interés en el tratamiento de los tumores primitivos del sistema nervioso central mediante la inyección intraarterial, ya sea por carótida interna, por vertebral, o por ambas a la vez (Tabla II).

Una de las primeras publicaciones data de 1979, fecha en que Avellanosa y cols., de Roswell Park Memorial Institute⁴, han publicado una primera serie de 12 pacientes tratados mediante carmustine (BCNU) intraarterial a la dosis de 100 mg/m² junto con vincristina intravenosa y procarbazona oral. Con este tratamiento combinado se han observado 10 respuestas, todas ellas objetivadas mediante TAC, de 12 enfermos tratados.

Un año más tarde, West y cols.⁶², de Roswell Park Memorial Institute, han completado el estudio inicial de Avellanosa, y con el mismo protocolo descrito, han obtenido respuesta en 10 de 15 pacientes con recidiva después de intervención quirúrgica o inoperables desde el principio. La respuesta comunicada ha sido en sólo 2 de

8 pacientes con recidiva después de ser sometidos a radioterapia y/o quimioterapia sistémica. Asimismo, la duración de la respuesta ha sido menor en el grupo tratado previamente (de 20 a 50 semanas), frente a las 32-81 semanas del grupo no tratado.

Por otro lado Feun y cols.²⁶ y Stewart y cols.⁵⁷, ambos en 1982, y utilizando Cisplatín (CDDP) a dosis de 60 a 120 mg/m², han obtenido respuesta en 8 de 16 pacientes y en 2 de 5 pacientes, respectivamente, con una duración de la respuesta de 4 a 60 meses, para Feun, y de 6 meses para Stewart, aunque hay que señalar que el trabajo de Feun y cols. contiene los enfermos de Stewart y cols., además de otros.

Simultáneamente a estos trabajos se han realizado tratamientos intraarteriales para metástasis de distintos tumores en el sistema nervioso central. El estudio de los resultados obtenidos se ha querido hacer con arreglo al tipo de tumor primitivo, y dentro de un mismo tumor primitivo, según el fármaco empleado, pues es obvio que probablemente un mismo fármaco, y por la misma vía, no sea igualmente activo frente a dos tumores primitivos de distinta estirpe histológica (Tabla III).

Centrados en las metástasis de carcinoma de pulmón, llama la atención la reiteración en los resultados; así se ha visto cómo los índices obtenidos por Yamoda⁶⁶, Madajewicz⁴⁵ y West⁶³ son prácticamente iguales, usando BCNU a dosis de 100 mg/m² (45 %-50 % remisiones objetivas).

Tabla II. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) - PRIMITIVOS

Autor	Fármaco*	Rem. Obj. (R. C.)
West y cols., 1980 ⁶²	BCNU I. A. + VCR iv + PCZ. O.	2/8 ^a 10/15 ^b
Feun y cols., 1982 ²⁶	CDDP	5/16
Stewart y cols., 1982 ⁵⁷	CDDP	2/5
		Total 19/44 (43 %)

* BCNU carmustina, VCR vincristina, PCZ procarbazona, CDDP cisplatín.

^a Pacientes ya tratados.

^b Pacientes no tratados previamente.

Tabla III. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) - METASTASIS

Autor	Fármaco*	Primitivo	Rem. Obj. (R. C.)
Yamoda y cols., 1979 ⁶⁶	BCNU	Pulmón	4/9
Madajewicz y cols., 1981 ⁴⁵	BCNU	Pulmón	12/24 (6/24)
West y cols., 1982 ⁶³	BCNU	Pulmón	9/20
Feun y cols. ^a , 1982 ²⁶	CDDP	Pulmón	1/1
Stewart y cols., 1982 ⁵⁷	CDDP	Pulmón	1/1
Madajewicz y cols., 1981 ⁴⁶	VM-26	Pulmón	7/10 (2/10)
Madajewicz y cols., 1980 ⁴⁵	BCNU	Melanoma	0/9
West y cols., 1982 ⁶²	BCNU	Melanoma	7/20
Feun y cols. ^a , 1982 ²⁶	CDDP	Melanoma	2/4
Stewart y cols. ^a , 1982 ⁵⁷	CDDP	Melanoma	2/4
Feun y cols., 1982 ²⁶	CDDP	Cl. germinal	1/1
			Total 46/103 (45 %)

* BCNU carmustina, VM-26 teniposido, CDDP cisplatín.

^a Es la misma serie.

Madajewicz y cols.⁴⁶, han comunicado los resultados obtenidos con tenipósido (VM-26) intraarterial y los han comparado a los que se han conseguido con radioterapia o con tratamiento de sostén, observando que con quimioterapia intraarterial se han conseguido más remisiones, y algunas completas, en tanto que con radioterapia no se ha logrado, en ninguno de los 43 pacientes tratados, ninguna remisión superior al 50 %. Respecto a la supervivencia, frente a una supervivencia media menor de 2 meses para el grupo tratado con terapéutica de sostenimiento, se ha alcanzado una duración de 4 meses con radioterapia y VM-26, y de 3 meses con BCNU, es decir que VM-26 se ha mostrado más activo que BCNU y éste a su vez, al menos tan activo como la radioterapia.

Otro agente empleado en metástasis de pulmón ha sido CDDP. Feun²⁶ ha publicado los resultados obtenidos en 22 pacientes de los que 16 eran gliomas, 4 metástasis de melanoma, 1 metástasis de carcinoma microcítico pulmonar y 1 metástasis de un tumor de células germinales. Feun ha obtenido respuesta en el paciente con metástasis de carcinoma de células pequeñas de pulmón tratado y ha concluido que los gliomas han respondido a dosis de 60 mg/m² mientras que las metástasis han precisado dosis de 120 mg/m².

También se han tratado metástasis de melanomas, con resultados algo dispares, pues mientras con dosis iguales de BCNU, Madajewicz y cols.⁴⁵, no han conseguido ninguna respuesta de 9 casos tratados, West y cols.⁶³ han logrado respuesta en 7 de 20 pacientes y una duración media de 3 meses, destacando el hecho de que BCNU no sólo ha conseguido menor índice de respuestas para los melanomas que para los tumores de pulmón, sino que además, la duración de la respuesta es menor, 3 meses para melanomas frente a 5 meses para pulmón.

Por fin, hay que destacar el hecho de que pese a la cortedad de la serie, en principio, da la impresión de que CDDP es más activo que BCNU frente a metástasis de melanoma, pues Feun y cols.²⁶ han conseguido 2 respuestas de 4 pacientes y una estabilización adicional, aunque todavía es pronto para saber la duración de la respuesta.

En 1973, Bertino y cols.⁹, han revisado los trabajos publicados hasta la fecha, comparando, como Livingston, los resultados conseguidos por administración intraarterial con los obtenidos por administración sistémica, para situaciones homogéneas. En este trabajo, llaman la atención los siguientes hechos:

— Methotrexate es uno de los fármacos mejor estudiados, con 806 pacientes, a pesar de que los resultados obtenidos por ambas vías son similares.

— Con ciclofosfamida se consiguen, en contra de los resultados encontrados por Livingston, mejores resultados mediante administración sistémica, 36 % frente a 28 %.

— Con mostaza nitrogenada los resultados son mucho más brillantes mediante administración intraarterial, 50 % frente a 7,5 %.

Tabla IV. CABEZA Y CUELLO

Autor	Fármaco*	Rem. Obj. (R. C.)
Grigoletto y cols., 1982 ³²	CDDP ^a	5/7
	CDDP ^a	7/14
Bertino y cols., 1973 ⁹	5-FU	21/28
Donegan y cols., 1976 ²¹	5-FU	38/85
Bertino y cols., 1973 ⁹	NH ₂	10/20
Bertino y cols., 1973 ⁹	MTX	355/806
Bertino y cols., 1975 ⁸	MTX	64/76 (11/76)
	MTX ^b	16/36 (0/36)
Nervi y cols., 1978 ⁵¹	MTX	47/72
Donegan y cols., 1976 ²¹	MTX	7/9
Bertino y cols., 1973 ⁹	BLM	6/24
Donegan y cols., 1976 ²¹	BLM	3/10
Bertino y cols., 1973 ⁹	CCPA	28/100
Bertino y cols., 1973 ⁹	VBL	6/24
		Total 613/1321 (46 %)

* CDDP cisplatín, 5-FU 5-fluorouracil, NH₂ mostaza nitrogenada, MTX methotrexate, BLM bleomicina, CPA ciclofosfamida, VBL vinblastina.

^a Misma dosis, pero distintos intervalos.

^b Recidiva tras RT.

Tabla V. CABEZA Y CUELLO

Autor	Fármaco*	Rem. Obj. (R. C.)
Baker y cols., 1982 ⁵	Dactino + 5-FdUR + BLM + CDDP	6/9
Donegan y cols., 1976 ²¹	5-FU + MTX + + BLM	13/15 (3/15)
Demard y cols., 1978 ²⁰	VCR + BLM	12/36
Freckman, 1972 ²⁸	MTX, 5-FU, CPA VBL,	71/159
	Dactino	
Auersperg y cols., 1978 ³	MTX, BLM, VBL	28/36
	MTX, 5-FU,	
Rogers, 1964 ⁵⁵	5-FdUR	84/152
Oberfield y cols., 1973 ⁵²	NH ₂ , T-TEPA	67/94 (24/94)
	MTX, 5-FU, 5-FdUR	
		Total 281/501 (56 %)

* Dactino Actinomicina D, 5-FdUR 5-fluorodeoxiuridina, BLM bleomicina, CDDP cisplatín, 5-FU fluorouracil, MTX methotrexate, VCR vincristina, CPA ciclofosfamida, VBL vinblastina, NH₂ mostaza nitrogenada, T-TEPA tio-trietilfosforamida.

Tracto aero-digestivo superior

Los resultados apreciados por los diversos autores que han trabajado con quimioterapia intraarterial en tumores de cabeza y cuello difieren, evidentemente, según el fármaco o fármacos utilizados y el estado oncológico de los pacientes. Para una mayor claridad se han agrupado los resultados obtenidos por fármacos utilizados, haciendo dos grupos claramente diferentes, según se haya utilizado mono o poliquimioterapia (Tablas IV y V).

En 1970, Livingston y Carter⁴⁴ han realizado una revisión de los resultados obtenidos hasta entonces, encontrando que methotrexate intraarterial da el 53 % de respuestas objetivas, frente al 44 % conseguido cuando se administra intravenoso como monoterapia y en estadios similares. Asimismo han encontrado que ciclofosfamida es más activa por vía intraarterial, 39 %, frente a 28 %, contrariamente a lo que en principio cabría suponer, pues ciclofosfamida debe ser metabolizada principalmente en el hígado para convertirse en un agente alquilante activo.

— Los mejores resultados por vía arterial se han conseguido con 5-fluorouracil con un 75 % de respuestas, a pesar de ser un agente poco activo, pues por vía sistémica sólo se han obtenido 15 % de remisiones.

— Vinblastina ha dado el mismo índice de respuestas por cualquier vía, y en cualquier caso bajo, al igual que bleomicina.

Estos hechos son similares a los publicados en 1976 por Donegan y cols.²¹ en los que ha observado que fluorouracil es más activo intraarterialmente, y además que methotrexate es igual activo a igualdad de dosis, pero que es inferior a dosis bajas intraarterial, 37 %, que a dosis altas más leucovorin sistémico, 62 %.

Siguiendo en esta línea de apertura de horizontes, en 1975, Bertino y cols.⁸, han publicado sus propios resultados utilizando methotrexate. En sus resultados es destacable el hecho de que las respuestas que se han conseguido son mejores si el enfermo no ha sido irradiado con anterioridad, y además la duración de la respuesta es mayor, 12 meses, frente a 1 mes para los que han recidivado tras radioterapia.

Nervi y cols.⁵⁷, en 1978, han conseguido menos respuestas con methotrexate, señalando que no existen diferencias significativas entre la respuesta ganglionar y la del tumor primario.

Por fin, en 1982, Grigoletto y cols.³², han publicado unos interesantes resultados con CDDP, usando dos tipos de pauta: en una, da 20 mg cada 24 horas durante 5 días, descansa 5 días y repite, mientras que la otra pauta es, a igualdad de dosis, administrarla durante 10 días y descansar 10, para reciclar. Los resultados obtenidos con la pauta corta son mejores que con la larga, aunque el tiempo de estudio es corto y todavía no se conoce la supervivencia.

Más difícil de valorar son los trabajos en los que se ha utilizado poliquimioterapia, sin embargo queremos destacar las buenas respuestas que han conseguido Baker y cols.⁵ y Donegan y cols.²¹, con 3 de 15 respuestas completas y una duración media de la respuesta de 13 meses, por parte de Donegan.

Por último, reseñar que existen otros trabajos en los que se han dado los resultados con varios fármacos, de una manera global, sin hacer distinciones, y aunque

desde el punto de vista analítico no son muy útiles, sí son destacables las respuestas tan aceptables que se han obtenido, pues en todos los casos se han tratado de estadios avanzados, en los que se brinda una alternativa válida para estos enfermos, con remisiones completas en bastantes de ellos.

Hígado

La quimioterapia intraarterial para el tratamiento de los tumores de hígado se ha usado con más profusión que otras localizaciones debido seguramente a los malos resultados que se obtienen con los tratamientos más convencionales, independientemente de que se trate de tumores primitivos o metastásicos.

Para una mejor comprensión del estado actual de la quimioterapia intraarterial en hígado se han estudiado los distintos resultados agrupados en dos series: tumores primitivos (Tabla VI) o metastásicos (Tabla VII).

Tabla VI. HIGADO. PRIMITIVOS

Autor	Fármaco*	Resp. Obj. (R. C.)
Cheng y cols., 1982 ¹⁷	CDP	3/15
Bern y cols., 1978 ⁷	ADM	2/4
Wirtanen y cols., 1976 ⁶⁴	5-FU	2/5
Nagasue y cols., 1976 ⁴⁹	5-FU	1/1
Al-Sarraf y cols., 1974 ¹	5-FU	9/16
El-Domeiri y cols., 1971 ²⁵	5-FU	2/6
Friedman y cols., 1979 ³⁰	ADM + 5-FU + + MTX	39/54
Volberding y cols., 1980 ⁶⁰	ADM + 5-FU + + RT ^a	9/20
Harada y cols., 1978 ³³	MMC + 5-FU i.v.	1/1
		Total 68/122 (56 %)

* CDDP cisplatín, ADM adriamicina, 5-FU 5-fluorouracil, MTX methotrexate, MMC mitomicina C.

^a Radioterapia hepática.

Tabla VII. HIGADO. METASTASICOS

Autor	Fármaco*	Primitivo	Resp. Obj. (R. C.)
Campbell y cols., 1982 ¹³	CDDP	—	3/4
Tseng y cols., 1982 ⁵⁹	MMC	—	4/35
Wirtanen y cols., 1968 ⁶⁴	5-FU	—	47/87
Ansfield y cols., 1971 ²	5-FU	—	122/200
Oberfield y cols., 1979 ⁵³	5-FU	Colo-rectal	26/48 (7/48)
El-Domeiri y cols., 1980 ²⁴	5-FdUR	Colo-rectal	4/9
El-Domeiri y cols., 1980 ²⁴	5-FdUR + emb ^a	Colo-rectal	4/7
Buchwald y cols., 1980 ¹⁰	5-FdUR	—	2/4
Storm y cols., 1982 ⁵⁸	DTIC	Melanoma	1/6
Storm y cols., 1982 ⁵⁸	DTIC + HT ^b	Melanoma	3/10 (1/10)
Fleishman y cols., 1982 ²⁷	CDDP + VBL	Mama	5/6
Friedman y cols., 1979 ²⁹	5-FU + ADM + RT ^c	Colo-rectal	10/21
			Total 231/437 (53 %)

* CDDP cisplatín, MMC mitomicina C, 5-FU 5-fluorouracil, 5-FdUR 5-fluorodeoxiuridina, DTIC dacarbazina, VBL vinblastina, ADM adriamicina.

a Embolización arterial hepática.

b Hipertermia.

c Radioterapia hepática.

Dentro de los tumores primitivos, la mayor parte de los estudios han sido hechos con 5-fluorouracil, aunque en 1982, Cheng y cols.¹⁷, han publicado los resultados de un estudio de Fase II con cisplatín en 16 pacientes afectados de tumores hepáticos, obteniendo respuesta en 3 de 15 pacientes, con duración de 1, 8 y 10 meses, siendo la dosis de CDDP 120 mg/m².

Dos años antes, Bern y cols.⁷, han publicado un estudio comparativo entre adriamicina intravenosa e intraarterial. El estudio lo forman 4 pacientes sometidos a tratamiento intraarterial y 10 pacientes con terapéutica sistémica, con unos resultados llamativos, pues, en el grupo de tratamiento sistémico fallecen nada más comenzar el tratamiento 8 pacientes, mientras que en el grupo intraarterial no se da ninguna muerte precoz, obteniéndose respuesta en 2 de 4 pacientes. Sin embargo la duración de la respuesta es la misma en los 4 pacientes que responden (media de 22 semanas).

Los trabajos con fluorouracil en infusión intraarterial datan de 1968, fecha en la que Wirtanen y cols.⁶⁴, en una serie de 109 pacientes con tumores de hígado, de los que 5 son primitivos hepáticos, han obtenido 2 respuestas clínicas, cifra comparable a la lograda para tumores metastásicos con el mismo protocolo, 47 respuestas entre 87 pacientes. En estas series han utilizado fluorouracil independientemente del origen del tumor primario y así, en 3 tumores de cabeza y cuello metastatizados, no han obtenido ninguna respuesta, mientras que han alcanzado 28 respuestas en 44 pacientes con tumores colorrectales y 6 respuestas en 9 pacientes con tumores primitivos de mama.

El-Domeiri y cols.²⁵ han comparado los resultados en tumores primitivos hepáticos con fluorouracil en infusión en la arteria hepática y sistémico. En 13 pacientes con tratamiento sistémico sólo han conseguido supervivencia máxima de 12 meses, mientras que en 6 pacientes tratados intraarterialmente 2 estaban vivos a los 24 y 36 meses.

Al-Sarraf y cols.¹, en un estudio similar al descrito, aunque con pacientes en estadios más avanzados, sólo han logrado una respuesta en 18 tratados sistémicamente, con duración media de la respuesta de 11,1 semanas, mientras que de los 16 tratados intraarterialmente han conseguido 9 respuestas y una duración media de 62,2 semanas.

Por fin, también con fluorouracil, Nagasue y cols.⁴⁹, han obtenido una brillante respuesta con infusión continua durante 27 días, hasta 8.000 mg en total, en un paciente con hemangiosarcoma hepático.

Friedman y cols.³⁰ combinando fluorouracil con adriamicina a dosis bajas de 5 mg/día durante 5 a 7 días y methotrexate 240 mg/m² el primer día, han obtenido 39 respuestas clínicas en 54 pacientes tratados, sin especificar anatomía patológica. Un año después Volberding y cols.⁶⁰, han analizado la duración de la respuesta de los 20 pacientes evaluables sometidos a estudio, obteniendo 9 respuestas objetivas con una duración media de 8 meses y una respuesta de 18 meses, y en 9 casos han logrado la estabilización tumoral.

Harada y cols.³⁹, con mitomicina C intraarterial junto con fluorouracil intravenoso en un caso de carcinoma hepatocelular han obtenido remisión completa, y cuando falleció el paciente, por un proceso hematológico, en el estudio necrópico se comprobó la existencia de un nódulo encapsulado y necrotizado, donde no fue posible evidenciar células viables.

Con tumores metastásicos hepáticos de otra localización existen más trabajos, fundamentalmente, debido a

la mayor frecuencia de esta patología, si se compara con la primera.

Al igual que para los tumores primitivos la mayor parte de los casos han sido tratados con infusiones largas de 5 o más días de fluorouracil, aunque existen también otros fármacos como cisplatín, usado por Campbell y cols.¹³, en 4 pacientes, obteniendo 3 respuestas. Estos autores han medido la concentración de cisplatín en la vena de drenaje del tumor, en diversos tiempos tras la administración del fármaco intraarterial e intravenoso, encontrando que ésta es mayor para la infusión intraarterial, en cualquier tiempo, en una proporción media de $1,8 \pm 0,5$ veces.

Con mitomicina C, fármaco de vida media semejante a la de 5-fluorouracil, Tseng y cols.⁵⁹, han obtenido 4 respuestas en 35 pacientes, con duración de 14, 8, 7 y 6 meses y en 11 casos estabilización, con una duración de 4,7 meses. Los autores no han hecho estudio analítico de los distintos tumores primarios.

Ansfield y cols.², en 1971, han publicado 200 casos tratados con perfusión de 5-fluorouracil a dosis que han oscilado entre 15 a 25 mg/día durante 21 días, obteniendo 122 respuestas con una duración media de 7-8 meses.

Estos resultados son muy similares a los obtenidos por Oberfield y cols.⁵³ para metástasis de carcinomas colorrectales, aunque estos autores han conseguido 7 remisiones completas. La duración media de la respuesta fue muy similar a la de Ansfield y cols.².

El-Domeiri²⁴, en 1980, usando 5-fluoro-deoxiuridina compara los resultados que han logrado con infusión intraarterial sin embolización (4/9) o con embolización posterior de la arteria hepática (4/7), con una duración de 18 a 32 meses. Estos resultados son muy superiores a los que se han conseguido con fluorouracil y lomustine (CCNU) sistémicos en los que no se ha logrado ninguna respuesta en 13 pacientes en condiciones similares y además en 2 pacientes, susceptibles de tratamiento quirúrgico, han podido obtener respuesta objetiva confirmada histológicamente.

Buchwald y cols.¹⁰, han obtenido 2 respuestas en 4 pacientes con perfusión continua mediante una bomba implantable, que presenta la ventaja de permitir al paciente realizar el tratamiento en un régimen totalmente ambulatorio.

Storm y cols.⁵⁸, han realizado un estudio comparativo para metástasis de melanomas entre dacarbazina (DTIC) intraarterial con o sin hipertermia mediante microondas y DTIC. Los mejores resultados los han conseguido mediante el uso de DTIC intraarterial con hipertermia, con 1 respuesta completa y sólo 2 progresiones en 10 pacientes y, por otra parte, en 15 pacientes tratados con DTIC sistémico en todos ellos se produce progresión tumoral, tanto con hipertermia como sin ella.

Fleishman y cols.²⁷, combinando dos fármacos, cisplatín y vinblastina, para tumores primitivos de mama metastatizados en hígado, han obtenido 5 respuestas en 6 pacientes.

Friedman y cols. en 1979²⁹, con un tratamiento combinado de radioterapia, adriamicina y 5-fluorouracil, semejante al descrito en un estudio preliminar, han obtenido 10 respuestas en 21 pacientes con metástasis de carcinoma colorrectal, datos muy similares a los obtenidos con este mismo tratamiento para los tumores primitivos.

Por fin, Kubo y cols.⁴⁰ han revisado la literatura existente y encuentran que en 38 pacientes evaluables con distintos fármacos y con tumores primitivos de dis-

tintos orígenes, la tasa de respuesta ha sido de 14 regresiones volumétricas tumorales y 20 estabilizaciones, con supervivencia de 6,6 meses y rango de 2 a 28 meses.

Nuevamente se ha vuelto a encontrar el hecho de que los resultados ofrecidos por la quimioterapia intraarterial, de una manera absoluta, acaso, no sean demasiado brillantes, pero vistos desde la perspectiva de la realidad de unos cuadros tan graves, es cuando realmente adquieren todo su valor.

Pelvis

La quimioterapia intraarterial a través de las arterias ilíacas se ha utilizado en una gran variedad de situaciones oncológicas pélvicas, tanto desde el punto de vista tumoral como intencional, por lo que a pesar de la unidad anatómica resulta difícil sintetizar los resultados obtenidos (Tabla VIII).

Así, es de notar que frente a publicaciones de casos tratados con intención paliativa, existen otros trabajos como el Lathrop y cols.⁴², en el que no se ha perseguido otra finalidad más que la meramente sintomática de alivio del dolor causado por neoformaciones intrapélvicas, lo que se ha conseguido en casi las tres cuartas partes de los pacientes, por un intervalo de 6 a 8 semanas, sugiriendo que esto es debido más a una alteración de las vainas de mielina de las fibras nerviosas producidas por la mostaza nitrogenada, que a una auténtica acción oncolítica.

Con un sólo agente terapéutico, cisplatín, existen dos publicaciones, una de Wallace y cols.⁶¹, en la que para estadios avanzados de vejiga han alcanzado 9 respuestas tumorales en 15 pacientes, con una supervivencia media de 52 semanas, mientras que la respuesta sintomática ha sido más brillante todavía, llegando a controlar 8 de 10 casos con hematuria y 12 de 15 casos de dolor.

Lahane y cols.⁴³, también con cisplatín, han conseguido en los 29 pacientes tratados por carcinoma de colon, detención de la enfermedad, pero además, en 21 ha habido respuesta superior al 50 % y en 3 la remisión ha sido completa, con una duración media de la respuesta de 8,3 meses y supervivencia de 11 meses.

Campos y cols.¹⁴, en 1980, han comunicado en un trabajo preliminar, 22 de 25 respuestas en carcinoma de colon, en estadio C de Dukes, con el empleo de vincristina, mitomicina C y 5-fluorouracil, este último en infusión de 24 horas, junto con lomustine oral. A los 36 meses, el mismo autor¹⁵, ha comunicado que la respues-

ta permanece invariada con 22 de 25 pacientes en remisión continuada.

Shuman y cols.⁵⁶, han tratado 3 pacientes con fibrohistiocitoma maligno pélvico con cisplatín, adriamicina y dacarbacina intraarterial, junto con ciclofosfamida sistémico y en 2 casos el tumor ha desaparecido totalmente, sin evidencia microscópica, en tanto que uno de los pacientes no responde.

Peters y cols.⁵⁴, usando mitomicina C y 5-fluorouracil, éste en infusión continua de 5 días han obtenido 6 respuestas en 7 casos de carcinoma de colon, aunque hay que señalar que utilizan como marcador de respuesta el descenso de CEA antígeno carcinoembrionario a niveles normales.

Kavanagh y cols.³⁸ han tratado con infusión intraarterial de múltiples drogas a dosis convencionales 3 carcinomas de cérvix, obteniendo respuesta en los 3. Para un sarcoma mesodérmico y un carcinoma cloagénico, con regímenes individualizados sólo han conseguido la estabilización tumoral.

En general, puede decirse que las respuestas sintomáticas en esta localización, independientemente de la histología tumoral, son muy brillantes, lo mismo que las remisiones tumorales, aunque dada la novedad de los estudios es pronto para conocer aún el alcance real de la duración de las respuestas.

Extremidades

En principio, podría parecer que por razones obvias la quimioterapia intraarterial de las extremidades habría gozado de gran predicamento y que por ello existirían multitud de trabajos al respecto, sin embargo, dada la especial patología de estas regiones anatómicas, que, en principio, casi se limita a sarcomas y melanomas, se comprende que hasta la llegada de los nuevos fármacos activos frente a estos procesos no se haya utilizado (Tabla IX).

Así las cosas, ha sido un fármaco, el cisplatín, el que fundamentalmente se ha usado en la quimioterapia intraarterial de los tumores de las extremidades.

En 1981, Jaffe y cols.³⁴, usando cisplatín a dosis similares a las usadas en administración sistémica, han conseguido 5 respuestas clínicas en 5 osteosarcomas y de ellas 3 fueron completas, lo que permitió realizar una resección en bloque en los pacientes que no tenían metástasis pulmonares; adicionalmente, sólo con este tratamiento se lograron 2 respuestas en las metástasis pulmonares de los 3 enfermos restantes.

Benjamín y cols.⁶, han tratado 6 casos de tumor de

Tabla VIII. PELVIS

Autor	Fármaco*	Localización	Resp. Obj. (R. C.)
Wallace y cols., 1982 ⁶¹	CDDP	Vejiga	9/15
Lehane y cols., 1982 ⁴³	CDDP	Colon	21/29 (3/29)
Lathrop y cols., 1980 ⁴²	NH ₂	Varias	45/63 ^a
Campos y cols., 1980-1982 ^{14,15}	VCR + MMC + 5-FU CCNU oral	Colon	22/25
Shuman y cols., 1982 ⁵⁶	CDDP + ADM + DTIC CPA i.v.	Fibrohistiocitoma malg.	2/3 (2/3)
Peters y cols., 1982 ⁵⁴	MMC + 5-FU	Colon	6/7
Kavanagh y cols., 1982 ³⁸	VCR + BLM + MMC + CDDP	Cérvix	3/3
			Total 108/145 (74 %)

* CDDP cisplatín, NH₂ mostaza nitrogenada, VCR vincristina, MMC mitomicina C, 5-FU 5-fluorouracil, CCNU lomustine, ADM adriamicina, DTIC dacarbazina, CPA ciclofosfamida, BLM bleomicina.

Tabla IX. EXTREMIDADES

Autor	Fármaco*	Anat. Patol.	Resp. Obj. (R. C.)
Jaffe y cols., 1981 ³⁴	CDDP	Osteosarcoma	5/5 (3/5)
Benjamín y cols., 1982 ⁶	CDDP	Osteoclastoma	4/6
Calvo y cols., 1979 ¹¹	CDDP	Sarcomas	2/2
Calvo y cols., 1979 ¹¹	CDDP	Melanoma	4/17
Karakousis y cols., 1982 ³⁷	ADM	Varias	13/18 (4/18)
Jaffe y cols., 1982 ³⁵	MTX	Osteosarcoma	3/8
Charnsangave, y cols., 1982 ¹⁶	CDDP + DTIC	Melanoma	10/22 (3/22)
			Total 41/78 (53 %)

* CDDP cisplatin, ADM adriamicina, MTX methotrexate, DTIC dacarbazina.

células gigantes de hueso también con cisplatin, consiguiendo transformar en resecables 4.

Calvo y cols.¹¹ han llevado a cabo un estudio de Fase I con cisplatin intraarterial en varios tumores malignos, la mayor parte de ellos localizados en extremidades, y han obtenido respuesta en los 2 sarcomas que tratan, pero sólo en 4 de 17 melanomas.

Karakousis y cols.³⁷, mediante el empleo de adriamicina y colocación de un torniquete en la extremidad perfundida para retardar, en lo posible, el paso del fármaco a la circulación sistémica, han obtenido 13 respuestas de las que 4 han sido remisiones completas en 18 pacientes tratados; los otros 5 pacientes no han mostrado cambios en el tumor en un periodo de tiempo que ha oscilado entre 1 y 28 meses. Es de destacar la buena respuesta obtenida en melanomas, con 4 respuestas en 4 pacientes tratados, una de ellas completa.

Jaffe y cols.³⁵ han publicado en 1982 un estudio con methotrexate intraarterial a dosis altas, 12,5 g/m², con rescate de la toxicidad aguda con Leukovorin en osteosarcoma de extremidades, con respuesta objetiva en 3 de 8 pacientes. Esta tasa de respuesta ha sido similar a la observada con methotrexate sistémico a las mismas dosis y con igual rescate. Asimismo, otros autores han realizado un estudio de la curva de descarga de methotrexate, a partir de la sexta hora de administración, para ambas vías, observando que no existen diferencias entre ambas.

Por último, Charnsangavej y cols.¹⁶ han utilizado en 22 melanomas de extremidades infusión intraarterial de cisplatin a dosis de 90 mg/m² y dacarbazina 800 mg/m², con 3 respuestas completas y 7 respuestas parciales. Es de destacar que en esta serie todos los pacientes habían recibido anteriormente quimioterapia, siendo los resultados de la quimioterapia sistémica 12 progresiones tumorales y 9 respuestas inferiores al 50 % (Tabla X).

Localizaciones diversas

En los últimos 2-3 años la quimioterapia intraarterial se ha empezado a emplear en una multitud de otras situaciones clínicas, la mayor parte de las veces desesperadas, en un intento de conseguir algún tipo de respuesta en casos en los que han fracasado los otros sistemas terapéuticos.

Así, se ha usado la administración intraarterial de cisplatin por Calvo y cols.¹¹ primero en un estudio de Fase I, a dosis de 75 a 180 mg/m² con éxito variable, aunque con algunas respuestas en carcinoma de mama. Un año más tarde, en 1980, este mismo autor ha comunicado sus resultados con cisplatin, a dosis de 150 mg/m², con 10 respuestas de 19 melanomas tratados, y 5 respuestas en metástasis de cáncer de mama, a pesar

Tabla X. LOCALIZACIONES DIVERSAS

Autor	Fármaco*	Localización	Resp. Obj. (R. C.)
Calvo y cols., 1980 ¹¹	CDDP	Linfomas	0/2
		Pulmón	0/6
		Mama	3/5
Calvo y cols., 1980 ¹²	CDDP	Sarcomas	4/10
		Melanoma	10/19
		Metást. mama	5/9
		Melanoma	2/2 (1/2)
Wu y cols., 1979 ⁶⁵	CDDP	Abdomen, cabeza y cuello	5/5
Jonsson y cols., 1980 ³⁶	DTIC	Melanoma	0/4
Einhorn y cols., 1973 ²³	DTIC	Melanoma	6/17 (1/17)
Meyza y cols., 1971 ⁴⁸	AC. PROPILOXIBENGOICO	Diversas	8/30 (2/39)
Koyama y cols., 1975 ³⁹	5-FU + MMC	Mama	11/12 (5/12)
Fujimoto y cols., 1976 ³¹	MTX, VBL, MTX + MMC	Estómago	62/62
			Total 116/183 (64 %)

* CDDP cisplatin, DTIC dacarbazina, 5-FU 5-fluorouracil, MMC mitomicina C, MTX methotrexate, VBL vinblastina.

de que este tumor se ha mostrado refractario a cisplatín¹².

Con dosis más bajas de CDDP, 100 mg/m², Wu y cols.⁶⁵, han obtenido respuesta en los 7 casos que han tratado y entre ellos en un melanoma han logrado remisión completa.

Usando dacarbazina intraarterial Jonsson y cols.³⁶, no han sido capaces de conseguir ninguna respuesta en melanomas, mientras que Einhorn y cols.²³, han obtenido 6 respuestas en 17 tratados (1 completa).

Mezra y cols.⁴⁸, han ensayado un nuevo agente alquilante en 1971, el ácido p-(2,3-di(bromoetil)nitropropilo) benzoico, obteniendo buenos resultados, aunque no se han producido otros trabajos posteriores con este agente, ni por vía arterial ni por sistémica.

En 1975, Koyama y cols.³⁹, administrando, por arteria mamaria interna y subclavia, 5-fluorouracil en perfusión continua de 20 días y mitomicina C de manera intermitente cada 3 días, en cáncer de mama, han obtenido 5 remisiones completas en 12 enfermas tratadas y otras 6 remisiones parciales, y en los 16 casos se ha podido demostrar daño microscópico tumoral.

Fujimoto y cols., 1976³¹, han comunicado sus resultados en 62 pacientes con carcinoma gástrico tratados con un solo ciclo de quimioterapia intraarterial y con fármacos variados. En todos ellos han logrado respuesta y la supervivencia tras la cirugía a los 3 años ha sido netamente superior entre los tratados con quimioterapia intraarterial que entre los no tratados, con valores de 60 % y 40 % respectivamente, aunque a los 5 años no ha habido diferencias.

Complicaciones

De una manera general, las complicaciones producidas por la administración de quimioterapia intraarterial son de 3 órdenes.

Un tipo de complicaciones son superponibles a las que aparecen tras la administración sistémica de un fármaco antineoplásico, por tanto, dependen del fármaco administrado y de su tipo de toxicidad, aunque, en general, estas reacciones son de menor intensidad, ya que la cantidad de sustancia activa que alcanza la circulación general se prevé será menor que tras administración sistémica de la misma dosis.

Otro tipo de complicaciones está motivado por la necesidad de punción de una arteria y realización de la técnica de cateterización arterial. De una manera genérica son iguales a las que aparecen tras cualquier técnica angiográfica, habiéndose descrito algún caso de endoarteritis (Maki y cols.)⁴⁷.

Dentro de este grupo existen unos riesgos inherentes al traumatismo que impone la introducción de un catéter en una arteria, estas complicaciones, como veremos, son más importantes en la administración de quimioterapia intrahepática en tumores hepáticos, ya que en este territorio se han realizado, con frecuencia, infusiones continuas, a veces durante 21 o más días, con lo que el riesgo de trombosis arterial y subsecuente embolismo es mayor.

Por fin, el tercer tipo de complicaciones está motivado por la consecución de concentraciones altas del producto en el territorio deseado. Estas dependen, evidentemente, del territorio perfundido.

La región donde mayor toxicidad se da es en el sistema nervioso central. Al analizar las complicaciones aparecidas en el sistema nervioso central, se ha visto

cómo existen complicaciones sistémicas y producidas por el catéter, pero de menor cuantía. Llama la atención el hecho de que existen unas complicaciones diferenciales, según el fármaco usado, y otras comunes. Se ha visto cómo la cefalea, dolor orbitario y hemorragias conjuntivales, pueden aparecer con cualquiera de los dos fármacos analizados, así como la aparición de convulsiones mientras se realiza la inyección, como han comunicado Yamoda y cols.⁶⁶, West y cols.⁶² y Madajewicz y cols.⁴⁵, para carmustina, y Stewart y cols.⁵⁷ para cisplatín, en tanto que las convulsiones tardías son más específicas de carmustina^{45,62}, pues no se presentan con cisplatín, aunque tal vez esté en relación con la diuresis forzada que se hace tras la administración de cisplatín que previene el edema cerebral responsable de estas convulsiones. Por otra parte, lo más específico de cisplatín parece ser la aparición de complicaciones retinianas tal como comunican Stewart y cols.⁵⁷ y Feun y cols.²⁶, aunque para estos autores han sido reversibles las cegueras producidas. Otro tanto puede decirse de las alteraciones auditivas causadas por cisplatín, comunicadas por Stewart y cols.⁵⁷. La gravedad de todas estas lesiones hace que la quimioterapia por vía arterial no esté suficientemente consolidada todavía en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central.

En el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, además de las complicaciones sistémicas, que han sido obviadas por la mayor parte de los autores, no se han dado otras complicaciones que la aparición de una mucositis de intensidad moderada a severa en el 80 % de los casos tratados por Oberfield y siempre presente para Donegan y cols.²¹ y Nervi y cols.⁵¹.

Por fin, Donegan y cols.²¹, en una serie de 15 pacientes con carcinoma del tracto aerodigestivo superior, han comunicado un caso de hemiparesia transitoria.

En el tratamiento intraarterial hepático (Tabla XIII), como se ha adelantado, se ha producido un número considerable de complicaciones producidas por el catéter (Clouse y cols.¹⁹, Oberfield y cols.⁵³, Wirtanen y cols.⁶⁴, Ansfield y cols.²).

Dentro de las complicaciones específicas digestivas hay que señalar que la mayor parte de ellas son síndromes dispépticos, producidos por el paso del fármaco al estómago a través de la arteria gastroduodenal, que tiene un arranque común con la arteria hepática en el tronco celíaco (Chuang y cols.¹⁸, Ansfield y cols.²).

Otros autores como Narsete y cols.⁵⁰, han tenido un índice bajo de aparición de úlcus o hemorragias digestivas, mientras que Chuang y cols.¹⁸, han comunicado 1 caso de 174 tratados de pancreatitis aguda.

No se ha querido terminar esta revisión sin citar el trabajo de Kuribayashy y cols.⁴¹, en el que para evitar las complicaciones debidas al paso del citostático a través de la arteria gastroduodenal, realiza la embolización temporal de dicha arteria, maniobra no exenta de riesgo, al publicar 1 necrosis de páncreas y de mucosa gástrica de 12 embolizaciones, directamente atribuible a la embolización.

En el tratamiento intraarterial de tumores pélvicos (Tabla XIV), se han comunicado escasas complicaciones, fundamentalmente eritemas en piel, debido a la alta concentración del fármaco en el territorio. Estos eritemas han sido comunicados por Shuman y cols.⁵⁶, Wallace y cols.⁶¹ y Campos y cols.¹⁴. También se ha publicado algún caso de embolia^{14,61} y toxicidad sistémica.

Por fin, las complicaciones publicadas tras la administración de quimioterapia intraarterial en extremidades (Tabla XV) es muy escasa y sólo un trabajo por

Tabla XI. COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL EN TUMORES DEL S. N. C.

Complicaciones	Fármaco	Frecuencia	F. total	Referencias
Convulsiones precoces	BCNU	3/9	5/75 (7 %)	Yamoda y cols., 1979 ⁶⁶
	BCNU	1/26		West y cols., 1980 ⁶²
	BCNU	1/40	5/30* (17 %)	Madajewicz y cols., 1980 ⁴⁵
	CDDP	5/30**		Stewart y cols., 1982 ⁵⁷
Convulsiones tardías	BCNU	8/26	11/66 (17 %)	West y cols., 1980 ⁶²
	BCNU	3/40		Madajewicz y cols., 1980 ⁴⁵
Dolor local, cefalea, hemorragia local	BCNU	7/9	7/9 (78 %)	Yamoda y cols., 1979 ⁶⁶
	CDDP	2/30**	2/30* (7 %)	Stewart y cols., 1982 ⁵⁷
Náuseas y vómitos	BCNU	2/9	2/9 (22 %)	Yamoda y cols., 1979 ⁶⁶
	CDDP	10/30**	10/30* (33 %)	Stewart y cols., 1982 ⁵⁷
Retinianas	CDDP	3/9	6/31 (19 %)	Stewart y cols., 1982 ⁵⁷
	CDDP	3/22		Feun y cols., 1982 ²⁶
Auditivas	CDDP	4/30*	4/30* (13 %)	Stewart y cols., 1982 ⁵⁷
Sistémicas	BCNU	1/9	1/9 (11 %)	Yamoda y cols., 1979 ⁶⁶
Arteriales	BCNU	9/26	9/26 (35 %)	West y cols., 1980 ⁶²
Embolia pulmonar	BCNU	8/26	8/26 (31 %)	West y cols., 1980 ⁶²

* BCNU carmustine, CDDP cisplatin.
** Ciclos administrados.

Tabla XII. COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Complicaciones	Fármaco*	Frecuencia	Referencias
Mucositis	5-FU + MTX + BLM	Todos	Donegan y cols., 1976 ²¹
	MTX + 5-FU	80 %	
Hemiparesia	MTX	Todos	Nervi y cols., 1978 ⁵¹
	5-FU + MTX + BLM	1/15 (6,6 %)	Donegan y cols., 1976 ²¹

* 5-FU 5-fluorouracil, MTX methotrexate, BLM bleomicina.

Tabla XIII. COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL EN TUMORES HEPATICOS

Complicaciones	Fármaco*	Frecuencia	F. total	Referencias
Arteriales	5-FU	70/75	207/444 (47 %)	Clouse y cols., 1977 ¹⁹
	5-FU	24/60		Oberfield y cols., 1979 ⁵³
	5-FU	33/109		Wirtanen y cols., 1968 ⁶⁴
	5-FU	80/200		Ansfield y cols., 1971 ²
Tracto digestivo superior Dispepsia	—	9/174	72/374 (19 %)	Chuang y cols., 1981 ¹⁸
	5-FU	63/200		Ansfield y cols., 1971 ²
Ulcus gastroduodenal	5-FU	8/251	16/425 (4 %)	Narsete y cols., 1981 ⁵⁰
	—	8/174		Chuang y cols., 1981 ¹⁸
Hemorragia digestiva alta	5-FU	1/109	9/320 (2 %)	Wirtanen y cols., 1968 ⁶⁴
	5-FU	8/251		Narsete y cols., 1976 ⁵⁰
Pancreatitis	—	1/174	1/174 (0,5 %)	Chuang y cols., 1981 ¹⁸
TOTAL TRACTO DIGESTIVO SUPERIOR			98/734 (13 %)	

* 5-FU 5-fluorouracil.

Tabla XIV. COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL EN TUMORES PELVICOS

Complicaciones	Fármaco*	Frecuencia	F. total	Referencias
Cutáneas	CDDP + ADM + DTIC + + CPA i.v.	1/3	4/40 (13 %)	Shuman y cols., 1982 ⁵⁶
	5-FU VCR + MMC + 5-FU + BCNU o.	2/2 1/25		Wallace y cols., 1982 ⁶¹ Campos y cols., 1980 ¹⁴
Arteriales	5-FU	1/18	2/40 (5 %)	Wallace y cols., 1982 ⁶¹
	VCR + MMC + 5-FU + BCNU o.	1/25		Campos y cols., 1980 ¹⁴
Sistémicas (citostáticos)	CDDP + ADM + DTIC + + CPA i.v.	2/3	20/28 (71 %)	Shuman y cols., 1982 ⁵⁶
	VCR + MMC + 5-FU + BCNU o.	18/25		Campos y cols., 1980 ¹⁴

* CDDP cisplatín, ADM Adriamicina, DTIC dacarbazina, CPA ciclofosfamida, 5-FU 5-fluorouracil, VCR vincristina, MMC mitomicina C, BCNU carmustine.

Tabla XV. COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL EN EXTREMIDADES

Complicaciones	Fármaco*	Frecuencia	F. total	Referencias
Renal	CDDP + DTIC	1/22	1/22 (4 %)	Charnsangarej y cols., 1982 ¹⁶
Neurotoxicidad	CDDP + DTIC	1/22	1/22 (4 %)	Charnsangarej y cols., 1982 ¹⁶
Trombosis art.	CDDP + DTIC	1/22	1/22 (4 %)	Charnsangarej y cols., 1982 ¹⁶

* CDDP cisplatín, DTIC dacarbazina.

Charnsangarej y cols. ¹⁶ comunica 3 complicaciones en su serie de 22 pacientes.

En conjunto, la mayor parte de las complicaciones son tolerables, habiéndose descrito pocos casos graves. Tal vez los más llamativos y más peligrosos, por supuesto, sean las complicaciones derivadas de la administración de quimioterapia intraarterial en el sistema nervioso central, pero hasta ahora no se ha publicado ningún caso irreparable.

Discusión

A la vista de los datos de supervivencia revisados se puede afirmar que la quimioterapia intraarterial es un método terapéutico anticanceroso efectivo. Sin embargo, existe una actitud dubitativa ante esta forma de administración, aunque durante los últimos años parece haber un resurgimiento de este método. La reticencia en aceptar la quimioterapia intraarterial ha sido motivada por el hecho de que los resultados obtenidos con methotrexate intraarterial han sido iguales a los obtenidos con el mismo fármaco administrado sistémicamente ²¹.

Sin embargo, cabe considerar que:

1. No se han empleado los fármacos más adecuados para esta modalidad de administración. Así, para cumplir criterios de efectividad los fármacos deben tener una vida media inicial muy corta, y ser rápidamente fijados por las células. Los resultados obtenidos recientemente con fármacos eficaces de vida media muy corta tal como son carmustine ^{45,62,63} y cisplatín ^{6,11,12,13,17,26,32,34,43,57,61,65}, no son comparables a los demostrados con otros menos activos de vida media larga, como es el caso de methotrexate, ciclofosfamida o bleomicina (Tabla I).

2. Por otro lado tampoco se han usado las mejores pautas de administración. Es casi excepcional el uso de poli-quimioterapia en la literatura (Tablas III y IV).

3. Tampoco se conoce la farmacología de la pauta de infusión. La administración intraarterial en forma de "bolus" y la infusión continua de producto, muy utilizada en hígado, son obviamente muy distintas ya que el efecto terapéutico considerando igual la fijación tisular, depende del producto de las concentraciones y el tiempo. Dicho producto, para fármacos de vida media corta, puede incrementarse aumentando la concentración plasmática, lo que favorece, decididamente, el uso intraarterial. Por otra parte, para fármacos con vida media larga, la influencia de la concentración es menor, y tal vez en este grupo sea menos importante la utilización intraarterial.

4. Otro factor que también puede influir en los resultados es la periodicidad de administración. La quimioterapia sistémica se basa en las dosis máximas tolerables de acuerdo con la toxicidad sistémica, y en su uso se dejan los intervalos necesarios para que el organismo se recupere de la toxicidad. Por otra parte, en la quimioterapia por vía arterial, la toxicidad sistémica es menor y los intervalos entre administraciones pueden acortarse, buscando la mayor actividad antitumoral. Enlazando con esta situación, también está la problemática de la dosis, pues dosis menores por vía intraarterial pueden retener actividad antitumoral, ser mejor toleradas y, en consecuencia, pueden permitir mayor proximidad entre las administraciones.

Los resultados obtenidos, en la revisión efectuada de los datos publicados en la literatura, sugieren una serie de condiciones para que se cumplan las premisas de efectividad de esta modalidad de administración. Así vemos, que está indicada en aquellos casos en los que es posible obtener una buena vía de acceso y la irrigación tumoral se hace principalmente por una sola arteria o

tronco arterial, como es el caso de la pelvis, las extremidades, el sistema nervioso central y el tracto aerodigestivo superior. También parece oportuno utilizar fármacos de vida media corta. En este sentido los resultados obtenidos con cisplatín en osteosarcomas de las extremidades^{11,34}, son muy superiores a los que se han conseguido con methotrexate³⁵.

De los trabajos publicados se deduce que las áreas de mayor interés en la actualidad son:

— Tumores de sistema nervioso central, puesto que son accesibles a la vía intraarterial, y además los resultados de la quimioterapia sistémica tras el fracaso de cirugía y/o radioterapia son desalentadores.

— Tumores de cabeza y cuello, especialmente recidivados, puesto que en estas circunstancias la administración intraarterial es capaz aún de conseguir respuestas en la mitad de los casos.

— Tumores de pelvis recidivados, sobre todo si se ha agotado la radioterapia, por un tratamiento previo, pues es capaz de conseguir excelentes paliaciones⁶¹, incluso en tumores que no responden a la administración de quimioterapia³⁸, como es el caso de los tumores de cuello uterino.

De todo lo expuesto se deduce que existen grandes perspectivas futuras en el campo de la quimioterapia intraarterial, como son: 1) el desarrollo de estudios de pautas útiles de poliquimioterapia elegidos según criterios de actividad y de disponibilidad farmacológica; 2) la integración de quimioterapia intraarterial con otras modalidades terapéuticas con fines citorreductores, bien de manera complementaria a otros medios loco-regionales (cirugía y/o irradiación), o incluso formando parte de planes combinados de quimioterapia sistémica y quimioterapia intraarterial, intentando mejorar el control local de tumores primitivos de gran tamaño, al mismo tiempo que se puede continuar el tratamiento sistémico preventivo de las metástasis.

El abordaje adecuado del problema es considerar la quimioterapia intraarterial una modalidad distinta de la quimioterapia intravenosa. No son directamente aplicables las conclusiones de los estudios de Fase I y II para ambas modalidades. Así, por ejemplo, agentes inactivos en el carcinoma de mama y carcinoma de colon como cisplatín son activos cuando se utilizan por vía intraarterial^{11,43}.

Bibliografía

- Al-Sarraf M, Go T y Kithier K. *Primary liver cancer, a review of the clinical features, blood groups, serum enzymes, therapy and survival of 65 cases*. Cancer, 33, 574-582, 1974.
- Ansfield F, Ramírez G, Skibba J y cols. *Intrahepatic arterial infusion with 5-fluorouracil*. Cancer 28, 1.147-1.151, 1971.
- Auersperg M, Furlan L, Marolt F y cols. *Intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in locally advanced cancer of the oral cavity and oropharynx*. Int J Rad Oncol Biol Phys. 4, 273, 1978.
- Avellanosa A, West CH, Barua N y cols. *Treatment of malignant CNS gliomas by intra-arterial BCNU infusion*. Proc AACCR and ASCO C-384, 1979.
- Baker S, Wheeler R, Medrec B y cols. *Outpatient intra-arterial chemotherapy in head and neck cancer patients using a totally implanted infusion system*. Proc AACR and ASCO C-758, 1982.
- Benjamín R, Wallace S, Chuang V y cols. *Intra-arterial therapy of giant cell tumors of bone*. Proc AACR and ASCO 579, 1982.
- Bern M, Mc Dermott W, Cady B y cols. *Intra-arterial hepatic infusion and intravenous Adriamycin for treatment of hepatocellular carcinoma. A clinical and pharmacology report*. Cancer 42, 399-405, 1978.
- Bertino J, Boston B y Capizzi R. *The role of chemotherapy in the management of cancer of the head and neck: A review*. Cancer 36, 752-758, 1975.
- Bertino J, Mosher M y De Conti R. *Chemotherapy of Cancer of the head and neck*. Cancer 31, 1.141-1.149, 1973.
- Buchwald H, Grafe TH, Vassilopoulos P y cols. *Intra-arterial chemotherapy for hepatic carcinoma using a totally implantable infusion pump*. Cancer 45, 866-869, 1980.
- Calvo D, Patt Y, Wallace S y cols. *Phase I Trial of percutaneous intra-arterial (IA) cis-diammine-dichloro-platinum (CDDP) for regionally confined malignancies*. Proc AACR and ASCO C-558, 1979.
- Calvo D, Patt J, Wallace S y cols. *Phase I-II trial of percutaneous Intra-arterial Cis-Diamminedichloro-platinum (II) for regionally confined malignancy*. Cancer 45, 1.278-1.283, 1980.
- Campbell T, Howell S, Wung W y cols. *Pharmacokinetics of intra-arterial (IA) cisplatin (DDP)*. Proc AACR and ASCO C-108, 1982.
- Campos L, Frantz V y Dossey O. *Adjuvant therapy by intra-arterial infusion and BCG for adenocarcinoma of the colon, stages Dukes'C*. Proc AACR and ASCO C-391, 1980.
- Campos L, Sinkovics J, Fisher R y cols. *Adjuvant therapy by intra-arterial infusion for adenocarcinoma of the colon (Dukes'C)*. Progress Report. Proc AACR and ASCO C-273, 1982.
- Charnsangavej CH, Chuang V, Wallace S y cols. *Angiographic appearance of recurrent malignant melanoma before and after intra-arterial chemotherapy*. Radiology 142, 347-349, 1982.
- Cheng E, Watson R, Fortner J y cols. *Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary liver cancer: A phase II trial*. Proc AACR and ASCO C-695, 1982.
- Chuang V, Wallace S, Stroehlein J y cols. *Hepatic artery infusion chemotherapy: gastroduodenal complications*. Am J Radiol. 137, 347-350, 1981.
- Clouse M, Ahmed R, Ryan R y cols. *Complications of long term transbrachial hepatic arterial infusion chemotherapy*. Am J Radiol. 129, 799-803, 1977.
- Demard F, Colonna D'Astria J, Jausseran M y cols. *Intra-arterial sequential chemotherapy in head and neck tumors*. Meeting abstract, 4th Annual Meeting of the Medical Oncology Society, Nice (France), 1978.
- Donegan W y Harris P. *Regional chemotherapy with combined drugs in cancer of the head and neck*. Cancer 38, 1.479-1.483, 1976.
- Eckman W, Patlak C y Fenstermacher J. *A critical evaluation of the principles governing the advantages of Intra-arterial Infusions*. J Pharm Biopharm. 2, 257-285, 1974.
- Einhorn L, Mc Bride CH, Luce J y cols. *Intra-arterial infusion therapy with 5-(3,3-dimethyl-1-triazazolimidazol-4-carboxamide) (NSC 45388) for malignant melanoma*. Cancer 32, 749-755, 1973.
- El-Domeiri A. *Treatment of hepatic metastases in cancer of the colon and rectum. A preliminary report*. Cancer 45, 2.245-2.248, 1980.
- El-Domeiri A, Huvos H, Goldsmith H y cols. *Primary malignant tumors of the liver*. Cancer 27, 7-11- 1971.
- Feun L, Wallace S, Stewart D y cols. *Phase I-II trial of intracarotid (IC) cis-diamminedichloro-platinum (DDP) in patients with intracerebral tumors (ICT)*. Proc AACR and ASCO C-764, 1982.

27. Fleishman G, Yap H, Chuang V y cols. *Intrahepatic arterial combination sequential cis-diammine-dichloro-platinum (II) and vinblastine for refractory metastatic breast carcinoma regionally confined to the liver*. Proc. AACR and ASCO. 583, 1982.
28. Freckman H. *Results in 169 patients with cancer of the head and neck treated by intra-arterial infusion therapy*. Am J Surg. 124, 501, 1972.
29. Friedman M, Cassidy M, Lavine M y cols. *Combined modality therapy of hepatic metastasis*. Cancer 44, 906-913, 1979.
30. Friedman M, Volberdin M, Cassidy A y cols. *Combined modality hepatic intra-arterial (IA) polychemotherapy plus whole liver irradiation (xRT) for patients with neoplasm in the liver*. Proc AACR and ASCO C-63, 1979.
31. Fujimoto S, Akao T, Itoh B y cols. *A study of survival in patients with stomach cancer treated by a combination of preoperative intra-arterial infusion therapy and surgery*. Cancer 37, 1.648-1.653, 1976.
32. Grigoletto E, Tumolo S, Tirelli U y cols. *Intra-arterial (IA) Cisplatin (CDDP) in head and neck cancer. A phase I-II study*. Proc AACR and ASCO C-769, 1982.
33. Harada T, Makisaka Y, Nishimura H y cols. *Complete necrotization of hepatocellular carcinoma by chemotherapy and subsequent intravascular coagulation*. Cancer 42, 67-73, 1978.
34. Jaffe N, Chuang V, Wallace S y cols. *Osteosarcoma: Control of the primary tumor with intra-arterial cis-diammine-dichloro-platinum (II)*. Proc AACR and ASCO 791, 1981.
35. Jaffe N, Prudich J, Knapp J y cols. *Osteosarcoma: treatment of the primary tumor with intra-arterial high doses methotrexate (MTX-CF): Pharmacokinetic, Clinical, Radiographic and pathologic studies*. Proc AACR and ASCO 522, 1982.
36. Jonsson P, Agrup G, Arnbjornsson E y cols. *Treatment of malignant melanoma with Dacarbazine (DTIC-DOME) with special reference to urinary excretion of 5-S-Cysteinyl-dopa*. Cancer 45, 245-248, 1980.
37. Karakousis C, Kanter P, Park H y cols. *Tourniquet infusion versus hyperthermic perfusion*. Cancer 49, 850-858, 1982.
38. Kavanagh J, Rutledge F, Wharton J y cols. *Palliation of advanced recurrent pelvic malignancies by selective intra-arterial (IA) combination chemotherapy*. Proc AARC and ASCO C-424, 1982.
39. Koyona H, Wada T, Takahashi Y y cols. *Intra-arterial infusion chemotherapy as a preoperative treatment of locally advanced breast cancer*. Cancer 36, 1.603-1.612, 1975.
40. Kubo Y y Shimokawa Y. *Arterial injection chemotherapy*. En "Hepatocellular carcinoma". Editado por Okuda K y Peters R. Wiley Medical, New York 1976, pp 477-490.
41. Kuribayashi S, Phillips D, Harrington D y cols. *Therapeutic embolization of the gastroduodenal artery in hepatic artery infusion chemotherapy*. Am J Radiol. 137, 1.169-1.172, 1981.
42. Lathrop J y Frates R. *Arterial infusion of Nitrogen mustard in the treatment of intractable pelvic pain of malignant origin*. Cancer 45, 432-438, 1980.
43. Lehane D, Zubler M, Lane M y cols. *Intra-arterial cisplatin in metastatic or recurrent colon cancer*. Proc AACR and ASCO C-365, 1982.
44. Livingston RB y Carter SK. *Single Agents*. En "Cancer Chemotherapy". IFI/Plenum, New York 1970, pp 153-155.
45. Madajewicz C, West C, Avellanosa A y cols. *Phase II study intra-arterial 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-Nitrosourea (BCNU) therapy for metastatic brain tumors*. Proc AACR and ASCO C-609, 1980.
46. Madajewicz C, West H y Park A. *Phase II study of intra-arterial 4'-O-demethyl-1-O-(4,6-O-2 thenylidene-B-D-glucopyranosyl) epipodophyllotoxin (VM-26) therapy of metastatic bronchogenic adenocarcinoma to the brain*. Proc AACR and ASCO C-662, 1981.
47. Maki D, Mc Cormick R, Uman S y cols. *Septic endarteritis due to intra-arterial catheters for cancer chemotherapy*. Cancer 44, 1.228-1.240, 1979.
48. Meyza J y Cobb L. *The clinical trial of an alkylating agent with a short half-life designed for intra-arterial chemotherapy*. Cancer 27, 369-373, 1971.
49. Nagasue N, Ogawa Y y Inokuchi K. *Hemangiosarcoma of liver and spleen treated by hepatic artery ligation, intraportal infusion chemotherapy, and splenectomy*. Cancer 38, 1.386-1.390, 1976.
50. Narsete T, Ansfield F, Wirtarnen G y cols. *Hepatic artery ligation and 5-Fluorouracil infusion for metastatic colon carcinoma and primary hepatoma*. Am J Surg. 132, 236-242, 1976.
51. Nervi C, Arcangeli G, Badaracco G y cols. *The relevance of tumor size and cell kinetics as predictors of radiation response in head and neck cancer. A randomized study on the effect of intra-arterial chemotherapy followed by radiotherapy*. Cancer 41, 900-906, 1978.
52. Oberfield R, Cady B y Booth J. *Regional arterial chemotherapy for advanced carcinoma of the head and neck. A ten year review*. Cancer 32, 82-88, 1973.
53. Oberfield R, Mc Caffrey J, Polio J y cols. *Prolonged and continuous percutaneous intra-arterial hepatic infusion chemotherapy in advanced metastatic liver adenocarcinoma from colorectal primary*. Cancer 44, 414-423, 1979.
54. Peters R, Patt Y, Chuang V y cols. *Palliation of pelvic recurrence of colorectal cancer by intra-arterial chemotherapy*. Proc AACR and ASCO C-147. 1982.
55. Rogers LS. *Cancer chemotherapy by continuous intra-arterial infusion*. Cancer 17, 1.365, 1964.
56. Shuman L, Chuang V, Wallace S y cols. *Intra-arterial chemotherapy of malignant fibrous histiocytoma of the pelvis*. Radiology 142, 343-346, 1982.
57. Stewart D, Wallace S, Feun L y cols. *A Phase I study of intracardiac artery infusion of cis-diamminedichloro-platinum (II) in patients with recurrent malignant intracerebral tumors*. Cancer Res. 42, 2.059-2.062, 1982.
58. Storm K, Kaiser L, Goodnight Y y cols. *Thermochemotherapy for melanoma metastases in liver*. Cancer 49, 1.243-1.248, 1982.
59. Tseng M y Mittelman A. *Regional intra-arterial (IA) mitomycin C (MMC) infusion, its clinical value in advanced colon rectal cancer*. Proc ASCO C-358, 1982.
60. Volberdin P, Friedman M Phillips T. *Hepatoma treated with intra-arterial (IA) poly chemotherapy plus whole liver radiation*. Proc. AACR and ASCO C-393, 1980.
61. Wallace S, Chuang V, Samuels M y cols. *Transcatheter intra-arterial infusion of chemotherapy in advanced bladder cancer*. Cancer 49, 640-645, 1982.
62. West CH, Avellanosa A, Barua N y cols. *Phase II study on malignant gliomas of the brain treated with intra-arterial BCNU in combination with vincristine and procarbazine*. Proc AACR and ASCO C-639, 1980.
63. West C, Yamoda K y Karakousis C. *Intra-arterial BCNU infusion for intracerebral metastases from malignant melanoma and lung cancer*. Proc AACR and ASCO C-171, 1982.
64. Wirtanen G, Bernhardt L, Mackman S y cols. *Hepatic artery and celiac axis infusion for the treatment of upper abdominal malignant lesions*. Ann Surg. 168, 137-141, 1968.
65. Wu S, Kosch A, Mc Nameet L y cols. *Short-term intra-arterial infusion of cis-platinum-diammine-dichloride (CPDD) for regional control on cancer*. Proc AACR and ASCO C-631, 1979.
66. Yamoda K, Bremer A, West CH y cols. *Intra-arterial BCNU therapy in the treatment of metastatic brain tumors from lung carcinoma. A preliminary study*. Cancer 44, 2.000-2.007, 1979.