

Inyección intralinfática de quimioterápicos en el cáncer ginecológico. Estudio piloto

X. Cot*, A. Tarrats**, J.M. Lalla**, J.A. Lejarcegui**, E. Davi**, J. Ausin**, M. Márquez***, P. Jou***, J. González Merlo** y X. Iglesias**

*Angiorradiólogo. Servicio de Radiología. **Departamento de Obstetricia y Ginecología y ***Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Se ha administrado bleomicina oleosa o adriamicina durante el curso de una linfografía a 16 enfermas de cáncer de vulva, cérvix o endometrio. Se presenta la técnica de administración y se exponen los efectos secundarios observados, los resultados del estudio anatomopatológico y la evolución de las enfermas hasta la actualidad.

Intralymphatic chemotherapy injection in gynecological cancer. A pilot study

Bleomycin in oil or adriamycin were administered during lymphography to 16 patients with vulvar, cervical or endometrial cancer.

The administration technique is described; the side effects, the results of pathological study, and the outcome of patients up to the present day are also reported.

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de los cánceres ginecológicos se caracterizan por su linfotropismo y ello comporta que aun no siendo excepcional la presencia de metástasis a distancia, suele ser la recidiva o metástasis local, originadas en su mayor parte a consecuencia de células persistentes en las vías y ganglios linfáticos, la causante de las muertes de estas pacientes⁶.

Por ello se ha planteado siempre el ginecólogo la necesidad de diagnosticar y tratar las metástasis linfáticas. La linfografía continúa siendo el único método diagnóstico utilizado que puede aportar resultados satisfactorios.

La linfadenectomía de los ganglios inguinales, pélvicos y paraaórticos, o la radioterapia sobre dichas cadenas linfáticas son los procedimientos terapéuticos usados hasta el momento actual y están en todos los protocolos oncológicos de tratamiento.

El trabajo que nosotros presentamos iniciado en septiembre de 1984, y aún en fase de realización, es el intento de utilizar la linfografía, no sólo como técnica diagnóstica, sino también como primer método terapéutico,

administrando por esta vía agentes quimioterápicos de acción sobre los ganglios.

La idea de la inyección intralinfática de quimioterápicos no es nueva. En 1962, con fármacos de aquellos años y una técnica de inyección complicada y deficiente, algunos grupos de investigadores la llevaron a la práctica empleando incluso radioisótopos^{13,14,15}, pero la abandonaron tras corta experiencia por distintos problemas. Posteriormente, Akashi et al³, del Sapporo Medical College, realizaron una serie de 20 perfusiones con bleomicina en solución acuosa en pacientes con cánceres ginecológicos y comunicaron resultados francamente buenos a los dos años de seguimiento.

La última referencia bibliográfica, en los últimos 25 años, aparece en 1980. El Instituto de Investigaciones Oncológicas de Rostov publica una serie de trabajos sobre poliquimioterapia intralinfática en el tratamiento del cáncer de cérvix, de estómago y de las pancreatitis agudas, con resultados satisfactorios^{4,10,11,12}.

Aunque la bibliografía existente es muy reducida y es notoria la no publicación de los resultados a más de 5 años, los conocimientos actuales sobre la histología y comportamiento del ganglio linfático^{7,9}, el metabolismo de la prolina e hidroxiprolinas², de los mecanismos de la formación de la linfa⁵ y la farmacología clínica de los quimioterápicos⁸, nos permite plantear como teóricamente efectiva la inyección de quimioterápicos por vía intralinfática.

Al iniciar el trabajo nos hemos planteado las siguientes hipótesis:

Hipótesis

La perfusión intralinfática de quimioterápicos debe ser inocua para el tejido sano, pero debe actuar eficazmente sobre las metástasis ganglionares; por ello, se deberán comprobar los siguientes puntos:

- En los casos negativos para metástasis el quimioterápico no habrá producido alteraciones en el ganglio ni en las células linfáticas.
- En los casos positivos se verá acción del preparado sobre las células neoplásicas, pero no sobre el tejido sano.
- No aumentarán el número de complicaciones postoperatorias ni el número de metástasis a distancia.

Recibido el 19 de octubre de 1987.
Aceptado para su publicación el 25 de noviembre de 1987

- Estas pacientes tendrán menos recidivas locorre-gionales y a distancia y, por tanto, mayor supervivencia.
- La cantidad del quimioterápico en tejido ganglionar será muy superior a la encontrada en los líquidos orgánicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se desarrolla en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de Barcelona en colaboración con el angiorradiólogo y los patólogos ginecológicos del mismo hospital. El sujeto del trabajo son aquellas pacientes afectas de neoplasia de vulva, cérvix o endometrio en estadios quirúrgicos para poder comprobar el efecto de la quimioterapia intralinfática sobre los ganglios inguinales, pélvicos y paraaórticos.

Todas estas pacientes son sometidas al protocolo diagnóstico oportuno para su neoplasia, al que se añade un estudio cardíaco y de funcionalismo pulmonar para conocer las posibles contraindicaciones a los quimioterápicos empleados.

Se ha usado siempre monoquimioterapia usando adriamicina o bleomicina oleosa. La adriamicina se ha escogido por ser conocida como uno de los antibióticos citotóxicos más efectivos frente a todos los tipos de neoplasia ginecológica, y porque se consigue fácilmente una adecuada dispersión en el lipiodol, contraste oleoso que la vehiculizará.

La bleomicina oleosa se seleccionó por ser liposoluble sin necesidad de dispersarse en ningún medio y porque, al inyectarlo directamente, aparte de conseguir una alta concentración en la metástasis, hacemos que se deposite en el ganglio con lo que se prolonga su tiempo de permanencia en la lesión, factores éstos, concentración y tiempo de duración de la acción, que determinan su grado de efectividad.

La última prueba a realizar en el diagnóstico de extensión es la linfografía, con la intención de convertirla en la primera terapia.

La inyección del preparado viene determinada por la conservación de las vías linfáticas de las extremidades. Para ello inyectamos inicialmente 1 cc de lipiodol a 0,5 ml/min y 13 psi (*pounds supported per inch*); con ello observamos el trayecto de las vías y la existencia o no de trasudación, la cual, de existir, nos haría abandonar la inyección del fármaco.

Comprobada la integridad de las vías, inyectamos el quimioterápico a las dosis de hasta 15 mg por extremidad si se trata de adriamicina y hasta 60 U por extremidad si es bleomicina oleosa (fig. 1).

Una vez finalizada la inyección, perfundimos de nuevo 1 cc de lipiodol para comprobar el estado de permeabilidad y, de nuevo, la ausencia de trasudación de los vasos linfáticos, a la vez

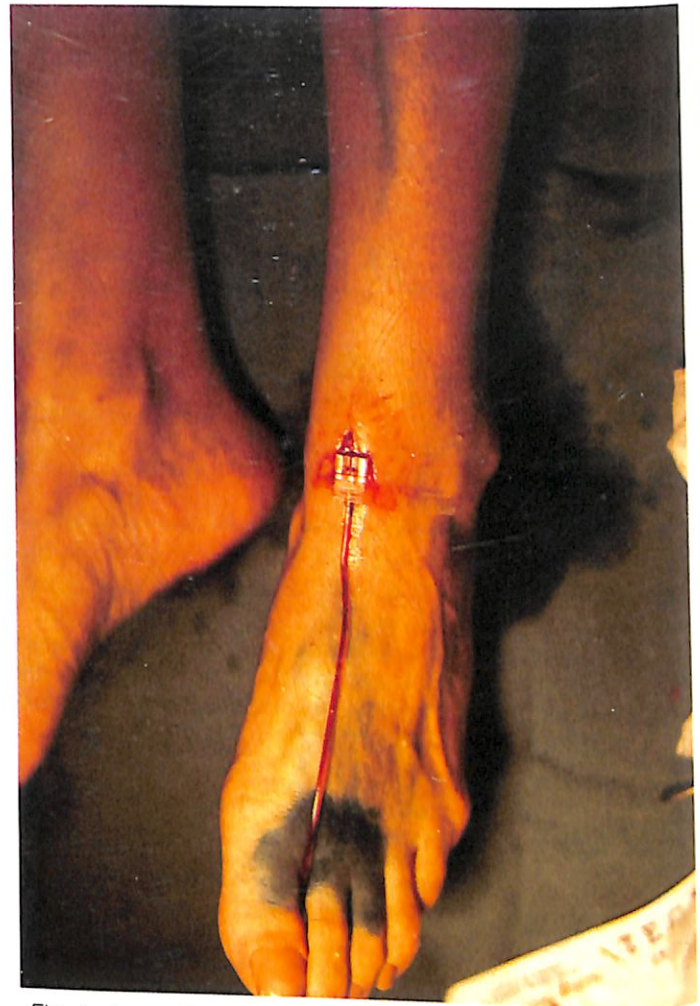


Fig. 1. Inyección de adriamicina + lipiodol por la vía linfática. Paciente 2.

que nos sirve de lavado de dichos vasos. Finalizada la perfusión se remite a la enferma a la sala de hospitalización, no permitiéndosele acostarse durante 12 horas. Le recomendamos que pase todo lo que sea posible y se le permite sentarse para descansar no más de 30 minutos cada 2 horas.

TABLA 1. Tratamiento aplicado a 16 pacientes

Paciente	Edad	Órgano	Tipo histológico	Estadio clínico	Ganglios
1	60	Cérvix	Escamoso bien diferenciado	Ib	
2	62	Cérvix	Escamoso bien diferenciado	Ib	
3	60	Cérvix	Escamoso bien diferenciado	IIIb	+
4	40	Cérvix	Escamoso bien diferenciado	Ib	+
5	69	Cérvix	Adenocarcinoma grado I	Ib	-
6	68	Cérvix	Escamoso moderadamente diferenciado	Ib	-
7	38	Cérvix	Escamoso moderadamente diferenciado	Ib	
8	61	Cérvix	Escamoso bien diferenciado	Ib	-
9	41	Cérvix	Escamoso bien diferenciado	Ib	+
10	79	Cérvix	Escamoso moderadamente diferenciado	Ib	-
11	76	Vulva	Epidermoide moderadamente diferenciado	Ib	-
12	70	Vulva	Epidermoide bien diferenciado	II	-
13	58	Vulva	Epidermoide bien diferenciado	II	-
14	56	Endometrio	Adenocarcinoma grado I	II	+
15	77	Endometrio	Adenocarcinoma grado I	Ib	-
16	77	Endometrio	Adenocarcinoma mixto	II	-
		Endometrio	Adenocarcinoma grado III	II	+
				II	-

TABLA 2. Efectos secundarios del tratamiento

Paciente	Bleomicina				Adriamicina
	Náuseas/vómitos	Astenia	Dolor/calor/piernas	Otros	Linfangitis
1	No	No	+	No	No
2					+
3					
4	++	No	+	No	
5	No	++	No	Neumonitis	
6	++	No	No	No	
7	No	No	No	Leucopenia	
8					No
9	No	No	No	No	
10	No	No	+	No	
11					+++
12					++
13	No	+	+	No	
14	++	No	+	No	
15	No	No	No	No	
16	+	+	No	No	

Como ya se ha dicho antes, la paciente es posteriormente sometida a la técnica quirúrgica que precise, practicándose siempre linfadenectomía o toma de muestras ganglionares. Si es necesario se practica radioterapia o quimioterapia general, de acuerdo con lo protocolizado en el estadio en que se encuentre. Durante los 6 meses siguientes a la terapéutica intralinfática se controla con analítica y pruebas complementarias la posible toxicidad, además de los controles periódicos comunes a todas las enfermas oncológicas.

El criterio seguido para la elección de un agente quimioterápico u otro, hasta el momento presente, ha sido el de utilizar el menos tóxico de acuerdo con el estado de la paciente, y que a la vez sea más manejable para la inyección.

RESULTADOS

Con la administración intralinfática de quimioterápicos pretendemos aportar una nueva forma al tratamiento de las metástasis linfáticas, con la idea de que sea eficaz, con pocos efectos secundarios, y que pueda realizarse

en todas las pacientes, incluso en aquellas con contraindicaciones, por su estado o por la extensión de la neoplasia, a la cirugía o la radioterapia.

Con esta terapéutica, y hasta el momento actual, no hemos modificado nuestras pautas de tratamiento sino, que a modo de estudio aún en fase experimental, ha sido concebida para ser administrada previamente al tratamiento que deba realizarse.

Hasta la fecha (enero de 1987) se ha aplicado el tratamiento a 16 pacientes cuyos diagnósticos, estadio, presencia o no de metástasis ganglionares y edad se especifican en la tabla 1. En dos de las pacientes sólo se pudo perfundir una de las extremidades ya que sus linfáticos presentaban trasudación.

En general el tratamiento no ha provocado grandes efectos secundarios (tabla 2). Cuando se usa bleomicina, éstos suelen limitarse a algunas náuseas en las siguientes 24 horas y a un síndrome febril autolimitado que es común a toda administración de bleomicina, sea cual sea

TABLA 3. Resultado del estudio durante el tratamiento quirúrgico

Paciente	Efecto sobre cáncer primitivo	Efecto sobre ganglios	Recidiva	Estado actual	Supervivencia después tratamiento
1	No	Sí	No curación	+	5 meses
2	Sí	Sí	No	Libre	17 meses
3	Sí	No afectados	No curación	Pelvis Congelada	22 meses
4	No	No afectados	No	Libre	7 meses
5		No intervenida	No	Libre	11 meses
6	No	No afectados	No	Libre	6 meses
7	Sí	Sí	No	Libre	17 meses
8	Sí	No afectados	Sí 4 meses	Libre	12 meses
9	Sí	No	Sí 5 meses	+	12 meses
10	No	No afectados	No	Libre	11 meses
11	Sí	No afectados	No	Libre	8 meses
12	Sí	Sí	No curación	+	7 meses
13	No	No afectados	No	Libre	9 meses
14	Sí	No afectados	No	Libre	6 meses
15	Sí	Sí	No	Libre	9 meses
16	Sí	No afectados	No	Libre	2 meses

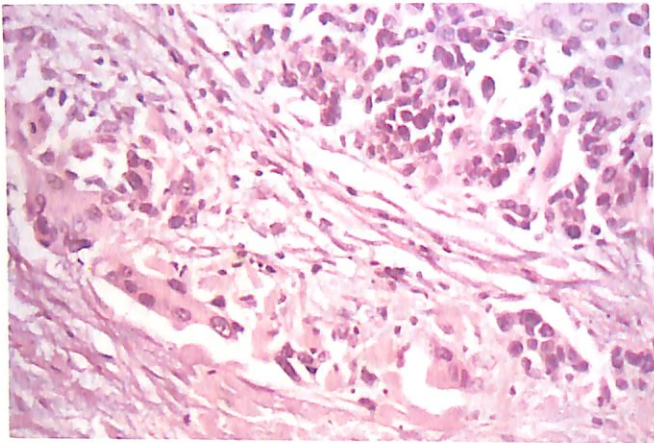


Fig. 2. Metástasis de carcinoma escamoso de cérvix, en ganglio paraaórtico. Las células cancerosas presentan condensación de la cromatina nuclear, pignosis y vacuolización citoplasmática, con signos de necrosis en algunas partes del estroma. Paciente 1.

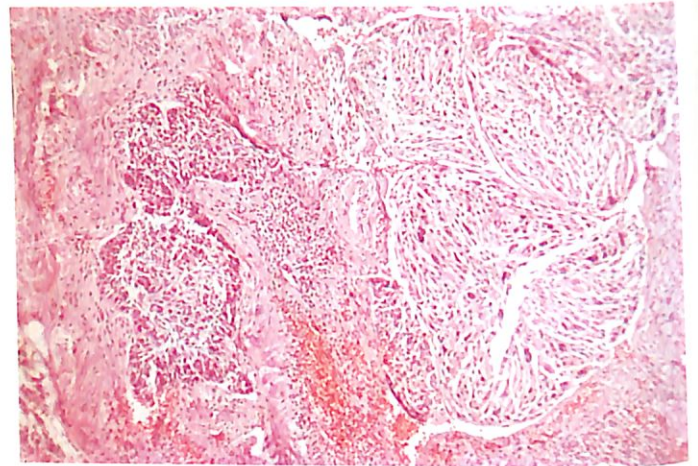


Fig. 3. Metástasis de carcinoma adenoescamoso de cérvix, en ganglio iliaco externo. Se observa condensación de la cromatina nuclear, vacuolización, palidez citoplasmática y pignosis. En el estroma hay un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario, con discreta infiltración hemorrágica. Paciente 15.

la vía que se emplee. Hemos observado neumonitis intersticial en una sola ocasión en una paciente con un proceso fímico antiguo y que no observó la recomendación de pasear en las horas siguientes.

Con el uso de la adriamicina hemos visto linfangitis de mayor o menor importancia en 3 de los 5 casos en que se ha empleado. Estas linfangitis se producen por el gran poder necrotizante del fármaco cuando se extravasa, cosa que ocurre en pacientes mayores en las que sus linfáticos trasudan imperceptiblemente. Por este motivo actualmente hemos descartado su uso.

En los controles analíticos posteriores a la perfusión tan sólo en una ocasión, usando bleomicina, hemos observado afectación de la serie blanca. El recuento de leucocitos descendió a 3.800, aunque se recuperó en menos de 15 días.

El resultado del estudio anatomopatológico de las piezas obtenidas durante el tratamiento quirúrgico queda resumido en la tabla 3. Creemos que se cumple una de nuestras hipótesis pues, efectivamente, sólo se observa efecto de quimioterápico sobre el tejido neoplásico y no sobre el sano. En todos los casos en que había metástasis ganglionares éstas mostraban los efectos del fármaco (figs. 2 y 3).

La evolución posterior de las enfermas se refleja en la tabla 3. Cabe destacar la muerte de una enferma en un estadio III de vulva y ganglios positivos tras una supervivencia de 7 meses, y de otra en estadio IV de cérvix (después de la cirugía) a los 5 meses del tratamiento. Sin embargo, presentamos un estadio IV de cérvix (pos-cirugía) con pelvis congelada en la actualidad y que ha sobrevivido 22 meses, y otro estadio IIIb de cérvix libre de enfermedad a los 17 meses tras completar el tratamiento con quimioterapia intraarterial y cirugía (fig. 4)¹⁶. Asimismo, otras dos pacientes con ganglios positivos en estadio Ib de cérvix y III de endometrio se encuentran libres de enfermedad a los 17 y 9 meses, respectivamente.

Consideramos que el seguimiento, aún corto en el tiempo, de estas pacientes no nos permite concluir que



Fig. 4. Técnica de la infusión intraarterial selectiva por vía percutánea. Paciente 2.

exista una mejoría del intervalo libre ni en la supervivencia de las pacientes.

DISCUSION

Como hemos dicho con anterioridad, nuestra hipótesis de trabajo se basa en hechos fisiológicos conocidos actualmente sobre el comportamiento del ganglio linfático y el mecanismo de acción del agente quimioterápico. Nuestra teoría es la siguiente:

El estroma normal de un ganglio está formado por fibras de reticulina que proceden de las células mesenquimatosas y de los fibroblastos, y que aparecen en la vecindad de estas células, de tal modo que se interpreta como la polimerización de la secreción celular. Estas fibras se hallan envueltas en un material amorfo rico en hidroxiprolina.

Así pues, el micromedio del estroma de un ganglio normal se caracteriza por las propiedades de la hidroxiprolina de ser hidrófobo y no polar. Este micromedio es el

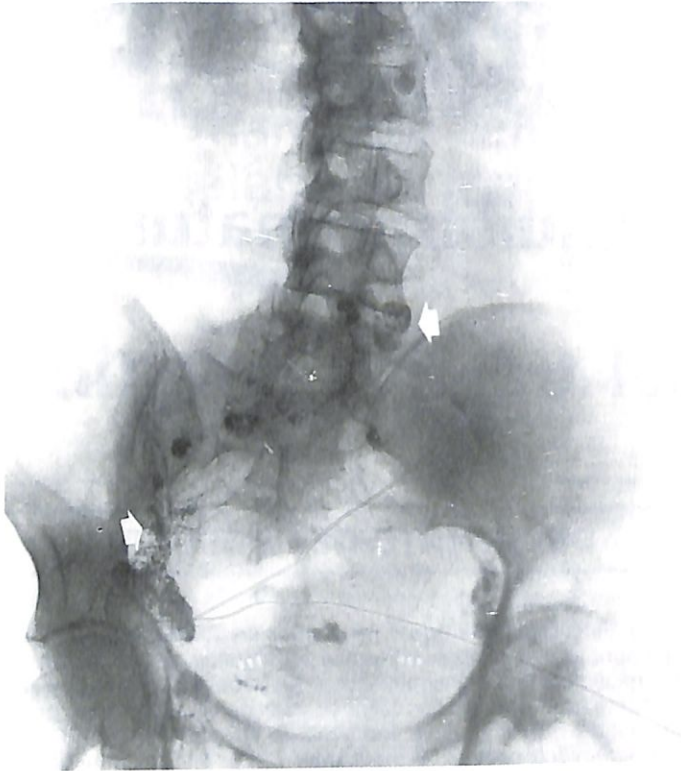


Fig. 5. Se señalan las metástasis paraaórtica e ilíacas, así como los reflujo hacia la zona de la neoplasia original. Paciente 15.

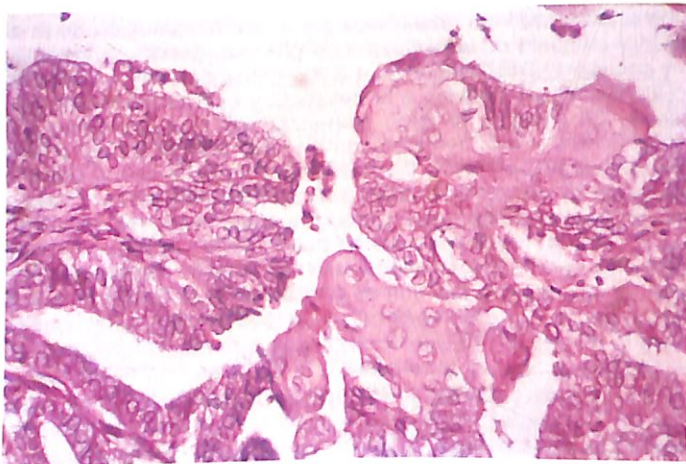


Fig. 6. A nivel de la neoplasia original. Foco de carcinoma adenocarcinoma con alteraciones posquimioterapia intralinfática, particularmente ostensibles en el componente escamoso, donde observamos signos de cariólisis y palidez citoplasmática. Paciente 15.

que capta el contraste oleoso de la linfografía y cualquier defecto de repleción del ganglio por el contraste debe atribuirse a la alteración del micromedio del estroma.

Esta alteración del micromedio tendrá carácter hidrófilo y será originado por la ubicación de células cancerosas a ese nivel del ganglio en las pacientes afectas de neoplasia.

¿Cómo introducir los quimioterápicos en el ganglio? Este problema se presenta en el caso de los preparados que

son hidrosolubles, lo cual se contradice con las características de captación y fijación grasa del ganglio linfático.

Mediante la vehiculización del fármaco en el lipiodol conseguimos una preparación que periféricamente es oleosa y que contiene en su interior el preparado disuelto en su disolvente acuoso. Así conseguimos evitar el contacto directo del fármaco con las paredes de las vías linfáticas en las extremidades y, por otro lado, que al ser captado el lipiodol por el estroma normal del ganglio se libere la porción de quimioterápico contenida en él, poniéndose en contacto directamente con la superficie de la metástasis.

Cuando se usa un agente quimioterápico liposoluble (bleomicina oleosa) éste es admitido directamente por el ganglio, no siendo necesario, por lo tanto, vehiculizarlo con el lipiodol.

Este mecanismo de captación del citostático por el ganglio permite aceptar la utilización de la vía intralinfática para el tratamiento primario y selectivo, con concentraciones más altas del fármaco, en las metástasis ganglionares, y así contestar a una duda planteada por los investigadores durante mucho tiempo cuando se preguntaban si usar la vía intralinfática no sería un medio complicado de introducir el citostático en la circulación general, o bien si el agente quimioterápico administrado por vía intravenosa no tendría un efecto sobre el ganglio igual al conseguido con el procedimiento usado por nosotros.

En algunos casos en que se han observado reflujo linfográficos hacia la zona de la neoplasia, se ha comprobado histológicamente la lesión causada por el quimioterápico en la neoplasia original (figs. 5 y 6). Pero esto también lo hemos observado en pacientes con ganglios no metastásicos y sin reflujo linfográficos visibles.

Entendemos que los resultados, que aún deben considerarse como nota previa de un estudio en fase de realización, demuestran que la gran acción, histológicamente demostrable, no se corresponde con los mínimos efectos secundarios observados y evidencian que esta vía terapéutica no obliga a modificar los protocolos habituales de tratamiento sean éstos radio o quimioterápicos.

Bibliografía

1. Abe F, Tsubosaki M, Tanaka T, Katoh Y, Yoshioka O, Matsuda A. Studies on absorption, excretion and organ distribution of Bleomycin oil suspension. Japan. J of antibiotics 1976; 29:826-833.
2. Adams E, Frank L. Metabolism of prolins and the hidroxiprolines. An Rev Biochemistry 1980; 49:1.005-1.061.
3. Akashi K, Kudo R, Sato T, Tanaka S. Administration of Bleomycin in cancer of the female tract and follow-up results. Nippon Kayaku Co. Basic Files, 1970.
4. Brusilovski MI, Ieropkin PV. Profilaktika limfogenogo metastazirovaniia pri khirurgicheskom lechenii raka priamo'i kishki (Profilaxis de las metástasis linfógenas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto). Khirurgiia. Moscú (11) 1981; 36.36-40.

5. Casley-Smith JR. Mechanism in the formation of lymph. Cardiovascular physiology. IV International Rev of Physiology, 26, 1982. University Park Press. Baltimore.
6. Coppelson M. Gynecologic Oncology. Churchill Livingstone, Edinburg, 1981.
7. Craddock J. Lymphocyte and T-immune response. N Eng J Med 1971; 285:324-331; 378-384.
8. De Vita VT, Helman F, Rosenberg SA. Cáncer: Principios y práctica de Oncología. Salvat Ed. Barcelona, 1984.
9. Duhamel G. Histopathologie du ganglion lymphatic. Masson. París, 1979.
10. Ieropkin PV. Khirurgicheskoe lechenie raka priamo'i kishki v sochetanii s predoperatsionno'i endolimfatichesko'i terapiie' rastovorom dibunola (Tratamiento quirúrgico del cáncer de recto combinado con quimioterapia intralinfática preoperatoria con solución de Dibunol). Khirurgiia (Mosk) 1980; 8: 74-79.
11. Ogordnikova LS, Bribaer VM. Morfologicheskie kriterii 'efektivnosti vnutilimfatichesko'i polikhimioterapii u bol' nykh rakkom ske'iki matki (Criterios morfológicos de la eficacia de la poli-quimioterapia intralinfática en enfermos de cáncer del cuello uterino). Lab Delo 1981; (1) 22-24.
12. Pankov AG, Sidorenko IS, Il'nskaia EG, Ogorodniko LS, Shurygina EA. Endolimfaticheskaia polikhimioterapiia v lechenii raka tela matki (Poli-quimioterapia endolinfática en el tratamiento del cáncer del cuerpo uterino). Vopr Onkol 1980; 26:73-77.
13. Porzio R. Osservazioni sull'impiego della chemioterapia endolinfatica nel trattamento palliativo del tumori maligni nello stadio avanzato. Minerva Med 1968; 59 (42):1.474-1.478.
14. Thepot JY. Therapeutique endolymphatique. Bull. Mem. Soc. Chir. París 1971; 61 (6):369-376.
15. Wallace S, Jackson L. Lymphangiograms: Their diagnostic and therapeutic potential. Radiology 1961; 76:179-182.
16. Lejarcegui JA, Cot J, Lailla JM, Davi E, Ausin J, Guix B, Márquez M, Jou P, Iglesias J, González-Merlo J. La infusión quimioterápica intraarterial como tratamiento primario en el cáncer del cuello úterino limitado a la pelvis. Estudio piloto. Acta Ginecológica, vol. XLIV 1987; 198-201.

FIBRA LEO

Equilibrio natural

del tránsito intestinal

DOCUMENTO DE PRODUCTO

La fibra dietética, alimenticia o vegetal, es un concepto que engloba a una serie de sustancias presentes en algunos alimentos que pasan a través del tracto gastrointestinal sin haber sido digeridas; principalmente está formada por celulosa, hemicelulosa, pectina, gomas y mucílagos. FIBRA LEO se compone de salvado de trigo (375 mg. por comprimido), pectina de manzana (70 mg. por comprimido) y dimeticona como antiespumante y antiflatulento, para eliminar los gases que produce la fibra, sobre todo al comienzo del tratamiento. **Mecanismo de acción:** Los efectos fisiológicos de FIBRA LEO son: Aumento de la masa y el peso de las heces; disminución del tiempo de tránsito intestinal; reblandecimiento de las heces; disminución de la motilidad y presión colónica (si está aumentada); disminución de la población bacteriana anaeróbica del colon; disminución de la absorción y aumento de la excreción de glucosa, grasas, ácidos biliares y colesterol. **Dosificación:** La dosis diaria de FIBRA LEO debe individualizarse en relación a la patología y características de cada paciente. En general, se debe comenzar con una dosis pequeña, 6 comprimidos al día, tomados con un vaso grande de agua antes de las principales comidas, y aumentarla progresivamente, según el caso, hasta 18 comprimidos diarios. Posteriormente y sobre todo en el estreñimiento, se va disminuyendo la dosis según se empiece a notar la mejoría; hasta entonces se puede seguir usando el laxante habitual. Es conveniente mantener una dosificación habitual diaria no menor de 12 comprimidos, que es precisamente la fibra que falta en la alimentación. También es beneficioso recomendar al paciente estiramiento la realización de ejercicios diarios que mejoren su musculatura abdominal, lo cual repercutirá a la larga en una mejor defecación. En caso de obesidad y utilizado como adelgazante, se deben tomar 8 comprimidos FIBRA LEO con un vaso grande de agua, media hora antes de las tres principales comidas, ya que con ello se produce la sensación de saciedad y no se tienen deseos de tomar alimentos en mayor cantidad al mismo tiempo que se disminuye la absorción de los alimentos grasos. **Efectos colaterales y contraindicaciones:** A las dosis recomendadas no hay ningún peligro de malabsorción de vitaminas ni minerales, ni a corto ni a largo plazo, ya que para que ello ocurriera la dosis tendría que ser superior a 30 comprimidos al día. Está contraindicada en la diverticulitis activa, en síndromes obstructivos y en dolor abdominal agudo, así como inflamación o fístulas intestinales agudas. FIBRA LEO puede disminuir la absorción de glucósidos cardíacos, salicilatos y nitrofurantoina. **Precauciones:** En los diabéticos, debido a que disminuye las necesidades de insulina, se debe ajustar la dosis de ésta, o de antidiabéticos orales. **Presentación:** Bote con 190 comprimidos de 700 mg. cada uno. P.V.P.—I.V.A.: 530 ptas.

— LABORATORIOS LEO, S. A. —
SECCION DIETETICA

