



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



EDITORIAL

Oncología Intervencionista: el cuarto pilar en el tratamiento del cáncer

Interventional Oncology: the fourth pillar of cancer care

Actualmente, la Oncología Intervencionista provee de servicios médicos fundamentales a los pacientes con cáncer. La expansión de esta disciplina se ha llevado a cabo durante los últimos 50 años. Esta Editorial resume el pasado, presente y futuro de los tratamientos mínimamente invasivos para el cáncer guiados por imagen.

Origen y evolución de la Oncología Intervencionista

Los tratamientos mínimamente invasivos guiados por imagen en cáncer, se remontan al nacimiento de la Radiología Intervencionista en los años 60's del siglo pasado. En esta década se realizaron las primeras embolizaciones arteriales de tumores renales y hepáticos. El objetivo de estas embolizaciones era paliar síntomas asociados a hormonas, detener hemorragias y disminuir el dolor. También en los años 60's, se realizaron los primeros estudios de infusión de quimioterapia intraarterial como opción de tratamiento para enfermedades metastásicas en el hígado¹. La utilización de medicamentos con altos niveles de extracción hepática de primer paso, como el 5-FU y FUDR, generaban concentraciones hepáticas 15-20 veces mayores que la administración endovenosa, disminuyendo a la vez la exposición sistémica.

Las tasas de respuestas era hasta del 60%, mucho mayores que las alcanzadas por la quimioterapia sistémica de

aquellos años. Durante el tercer cuarto de siglo, la quimioterapia intraarterial a través de catéteres implantados de forma quirúrgica o percutánea se volvió el estándar de tratamiento para las metástasis hepáticas, sin embargo los resultados de múltiples estudios aleatorizados nunca demostraron beneficios en la supervivencia. Otros de los factores que limitaron la obtención de buenos resultados era la toxicidad no blanco, ya que la infusión de la quimioterapia intraarterial no era exclusiva a la arteria hepática y se presentaban efectos adversos en la vía biliar y en intestino.

En Japón al inicio de los años 80's, la infusión de quimioterapia intraarterial y la embolización se combinaron en una nueva técnica llamada quimioembolización². Esta técnica fue empleada para el tratamiento del carcinoma hepatocelular no resecable. En esta técnica, agentes quimioterapéuticos liofilizados se disolvían en pequeñas cantidades de medio de contraste convencional y se emulsificaban con lipiodol, un medio de contraste oleoso que es absorbido y retenido de forma selectiva por el carcinoma hepatocelular (CHC). Una vez que el tumor ha sido saturado con lipiodol, la embolización se completaba con gelatina de esponja para prevenir el lavado de la emulsificación de quimioterapia y lipiodol, además de maximizar la isquemia tumoral. Esta técnica ofrecía varias ventajas. La embolización causaba muerte celular por hipoxia, mientras incrementaba la retención del medicamento en el hígado de 20 a 200

* Autor para correspondencia: Departamento de Oncología Intervencionista, Abramson Cancer Center. 3400 Spruce St, C.P. 19104, Filadelfia, EUA. Teléfono: 215-662-6839. Correo electrónico: michael.soulen@uphs.upenn.edu (Michael Christopher Soulen).

veces, disminuyendo la exposición sistémica. El daño subletal producido por la hipoxia mejoraba la absorción y retención de la quimioterapia al inactivar las bombas en las membranas celulares, que se encargan de remover estos medicamentos del citoplasma. La quimioembolización pronto se diseminó en todo el mundo, como una forma de tratamiento para el cáncer primario y las metástasis hepáticas.

Al igual que con la infusión intraarterial de quimioterapia, tomó casi 2 décadas antes de la aparición de estudios aleatorizados, pero esta vez estudios orientales y de Europa fueron positivos y establecieron la quimioembolización dentro de las guías de tratamiento en todo el mundo.

Además de ser una opción en el tratamiento del CHC, la quimioembolización es frecuentemente utilizada en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático³, metástasis de tumores neuroendocrinos⁴ y metástasis hepáticas de cáncer de colon⁵. Existen reportes en pacientes con melanoma metastásico, cáncer de mama, sarcomas y otros tumores que presentan enfermedad hepática dominante.

Mientras la quimioembolización intraarterial (QEIA) crecía alrededor del mundo, un abordaje completamente diferente para el tratamiento de tumores pequeños empezó a evolucionar en los años 90's. Bajo guía ultrasonográfica o por tomografía, pequeñas agujas eran colocadas en tumores hepáticos, a través de éstas se inyectaban esclerosantes químicos como etanol o ácido acético al 50%. Esta técnica probó ser efectiva y poco costosa para el tratamiento de CHC en hígados cirróticos. Al presentar un riesgo similar a una biopsia, este procedimiento podía ser realizado como paciente externo a una fracción del costo de la embolización. Por la necesidad de contacto del agente esclerosante con la lesión, esta técnica requería de múltiples inyecciones para lograr una respuesta completa. La inyección percutánea no funcionaba bien en metástasis, donde la resistencia a la difusión del líquido en el tumor sólido era mayor que en hígado adyacente, caso concreto de hígados sanos. La inyección percutánea de etanol ha demostrado ser una técnica efectiva en CHC menores de 2 cm de diámetro. Esta técnica se ha utilizado en tumores de hasta 5 cm con menor éxito.

Entre los años 1990 y 2000, la tecnología ablativa avanzó con la introducción de la ablación con radiofrecuencia (ARF)⁶. Estas agujas, modificadas de un electrocauterio administran corriente eléctrica alternante al tejido, generando temperaturas de 60-110 °C causando muerte térmica inmediata. La ARF demostró ser más eficiente que la inyección percutánea de agentes esclerosantes. Una sola sesión de ablación suplantó la necesidad de múltiples inyecciones. Además, la ARF podía ser utilizada tanto en tumores primarios como en tumores metastásicos sin importar el tipo de irrigación sanguínea, variable determinante para la realización de embolizaciones arteriales.

A pesar de ser mucho más costosa que la IPA, por la necesidad de agujas especializadas y la necesidad de un generador, la ARF sustituyó a la IPA en los sistemas de salud occidentales. El tamaño del tumor probó ser la variable limitante del éxito terapéutico. La ablación completa de tumores de 3 cm de diámetro se logra en el 80% de los casos, pero el éxito es mucho menor en tumores con diámetro mayor a los 3 cm.

Los resultados a 5 y 10 años muestran resultados comparables entre la ARF y la cirugía. Esto con menos morbilidad, costo e impactos negativos en la calidad de vida.

La ARF puede ser combinada con QEIA para tumores de tamaño mediano de hasta 5 cm o incluso mayores con resultados excelentes de control local.

Expansión de la Oncología Intervencionista afuera del hígado

Las técnicas originalmente utilizadas para el hígado, pronto fueron aplicadas en otros órganos. La ARF demostró resultados alentadores en masas renales pequeñas, obviando la necesidad de cirugía en tumores T1a. Esto es particularmente valioso en pacientes ancianos y debilitados con riesgo quirúrgico elevado, población en que los tumores T1 son más prevalentes. Datos de 5 y 10 años disponibles, demuestran que la ARF provee desenlaces a largo plazo iguales a la resección para cáncer renal T1a y actualmente, la ablación se encuentra dentro de las guías de tratamiento⁷.

El cáncer de células renales de mayor tamaño puede ser embolizado con lipiodol y etanol, como una terapia neoadyuvante para ayudar en el procedimiento quirúrgico o de forma paliativa con tumores primarios irreseccables.

La ablación percutánea ha probado ser de gran utilidad para tumores pulmonares pequeños, tanto primarios como metastásicos. Al igual que en el carcinoma de células renales, los pacientes con cáncer de pulmón T1 con riesgo quirúrgico elevado se pueden beneficiar de estas técnicas. La ablación en pacientes con cáncer de pulmón puede ser realizada como paciente externo, sin embargo hasta 50% presentan neumotórax, y 25% requieren la utilización de tubo pleural.

La otra aplicación de la ablación es la paliación del dolor en metástasis óseas. La radioterapia es la primera línea de tratamiento para metástasis óseas sintomáticas, sin embargo falla en resolver completamente los síntomas, llega a tomar semanas para alcanzar sus efectos máximos y un buen número de pacientes presentan nuevos síntomas en pocos meses. Cuando una sola metástasis puede ser identificada como causante del dolor, la ablación percutánea provee alivio rápido y durable del dolor, muchas veces por el resto de la vida del paciente⁸.

Tratamientos paliativos guiados por imagen

Los oncólogos intervencionistas proveen múltiples servicios para manejar síntomas en pacientes oncológicos paliativos.

Los pacientes con enfermedades malignas en pelvis o en territorios profundos del abdomen, muchas veces presentan dolor por el involucro de nervios viscerales. El plexo celíaco, el plexo hipogástrico y el ganglio caudal pueden ser sometidos a neulolisis por tomografía o fluoroscopia brindando alivio del dolor durable.

La presencia de ascitis o derrame pleural malignos se asocian a pérdida de líquidos, electrolitos y proteínas que disminuyen de forma rápida y progresiva la calidad de vida.

La colocación de catéteres de drenaje tunelizados y derivaciones, evita múltiples hospitalizaciones y mitigan los efectos de la pérdida de líquidos, proteínas y electrolitos.

Una de las causas más frecuentes de muerte en pacientes con cáncer es la infección por oclusión tumoral de diversos sistemas. Los drenajes percutáneos y colocación de *stents* mejoran los síntomas en pulmón, vía biliar y en tractos digestivos y urinarios.

Los accesos venosos crónicos a través de catéteres tunelizados y puertos implantables, al igual que accesos enterales como la gastrostomía y gastroyeyunostomía percutánea, pueden ser realizados de forma segura y eficiente en salas dedicadas de imagen.

La evolución continúa de la Oncología Intervencionista

Actualmente, existen múltiples tecnologías que se encuentran bajo investigación y que prometen revolucionar las terapias guiadas por imagen.

Las microesferas embolizantes que pueden ser precargadas con quimioterapia, liberan estos medicamentos en el lecho tumoral. Esta nueva tecnología ha mejorado la farmacocinética al compararla con la utilización de medios oleosos. Con esta técnica se obtiene una mejor retención de los medicamentos en el hígado. La pregunta referente a si esta tecnología mejora los resultados en pacientes con CHC, sigue sin ser contestada.

Su aplicación más prometedora es la administración de nuevos quimioterapéuticos en pacientes con enfermedad metastásica. Un estudio aleatorizado reciente ha demostrado que el uso de estas microesferas precargadas con irinotecan, mejoran la progresión libre de enfermedad y la sobrevida total en pacientes con metástasis de cáncer de colon en segunda línea de tratamiento, esto al comparar con un grupo de quimioterapia sola⁹.

Las microesferas con itrio 90 son capaces de administrar dosis altas de radiación, a través de la vasculatura del tumor. Aunque la radioembolización es más compleja en su planeación y administración, esta técnica ha demostrado ser menos tóxica que la quimioembolización. La radioembolización puede ser realizada de forma ambulatoria y tiene resultados similares en pacientes con CHC¹⁰ y cáncer de colon metastásico¹¹.

Nuevas tecnologías para la ablación incluyen la crioablación con argón-helio, la utilización de microondas y la electroporación irreversible. Cada una de estas tecnologías compite por mejorar los resultados de la ARF, al crear mayores volúmenes de necrosis tisular y consumiendo menos tiempo.

A pesar de todo esto, el avance más reciente y valioso en Oncología Intervencionista no es técnico sino clínico. Los oncólogos intervencionistas en todo el mundo han tomado su lugar en las sesiones multidisciplinarias, integrando estos procedimientos, mínimamente invasivos y guiados por imagen, al plan de tratamiento de los pacientes con tumores sólidos. Al aprender el lenguaje de la Oncología, los intervencionistas proveen cuidados oncológicos a través de sus prácticas clínicas y hospitales. Junto con la Oncología Médica, la Oncología Quirúrgica, la Radio-oncología, la Oncología Intervencionista, se ha convertido en el cuarto pilar del tratamiento del cáncer.

Adrián José González-Aguirre^a y
Michael Christopher Soulen^{b,*}

^a Radiología Intervencionista, Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^b Radiología y Cirugía, Dirección de Oncología Intervencionista, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Filadelfia, EUA

Referencias

1. Clarkson B, Young C, Dieriek W, et al. Effects of continuous hepatic artery infusion of antimetabolites on primary and metastatic cancer of the liver. *Cancer* 1962;15:472.
2. Hidaka H, Kobayashi H, Ohyama M, et al. Transarterial chemoembolization therapy of hepatocellular carcinoma using anti-cancer agents (mitomycin C and/or adriamycin) suspended in lipiodol. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1985;45(11):1430-1440.
3. Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer* 2011;117(7):1498-1505.
4. Ruutinen AT, Soulen MC, Tuite CM, et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(7):847-855.
5. Albert M, Kiefer MV, Sun W, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 2011;117(2):343-352.
6. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995;1(1):73-81.
7. NCCN Practice Guidelines. USA: Kidney Cancer Version 1; 2013
8. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010;116(4):989-997.
9. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32(4):1387-1395.
10. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138(1):52-64.
11. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115(9):1849-1858.