

# Tratamiento multidisciplinario del cáncer de los senos paranasales con infusión arterial continua de fluorouracilo, potenciado con leucovorin y cisplatino, radioterapia y cirugía. *Experiencia con 23 casos colectados entre 1970 y 1985*

Gral. Brig. M.C. Ret. Rubén Virgilio **Hernández-Sánchez**,\* Cor. M.C. José **Silva-Ortiz**\*\*

Hospital Central Militar. Ciudad de México

## RESUMEN

**Objetivo.** Se informa del resultado del tratamiento aplicado a los pacientes con cánceres epidermoides o adenocarcinoma de los senos paranasales.

**Método.** Se aplicó un protocolo en que se administra quimioterapia por vía intraarterial empleando fluorouracilo a dosis de 1 g diluido en 1,000 c.c. de solución mixta potenciando el efecto de este medicamento con la administración por vía oral de leucovorin, al terminar el medicamento anterior se aplican 60 miligramos de cisplatino. Esto se repite por tres ciclos, con intervalos de 3-4 semanas. Al término de este lapso se somete a radioterapia y ocho semanas después se practica maxilectomía.

**Resultados.** En el lapso entre 1970 a 1985 se trataron 23 enfermos con etapas II y III, el 69.6 % de los 33 casos de carcinomas epidermoides y adenocarcinomas de los senos paranasales, que constituyen el universo total de casos de esta localización. En 13 casos se obtuvieron respuestas del 80 al 100%. Aquellos enfermos con respuesta inferior a 70% tuvieron un mal pronóstico, así como aquellos enfermos con recidivas dentro de los dos primeros años. No hubo recaídas en los pacientes con más de dos años de control libre de actividad tumoral. El 43.4% de estos 23 casos sobrevivió más de 10 años, después de terminado el tratamiento propuesto en esta comunicación. En este grupo de enfermos no se efectuó ninguna exenteración orbitaria.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos se comparan como semejantes a los de la literatura revisada, se propone

*Multidisciplinary treatment of paranasal sinuses cancer with continuous arterial infusion of fluoruracil potentialized with leucovorin and cisplatin, radiotherapy and surgery.  
An experience of 23 cases collected between 1970 and 1985*

## SUMMARY

**Objective.** This is an inform about the results of the multidisciplinary treatment of epidermoid and adenocarcinoma cancers of the paranasal sinuses, in a period of 15 years 1970-1985.

**Method.** The plan consisted on the continue intrarterial application of fluoruracil potencialized with leucovorin and cisplatin. Three doses of this drugs were given every three weeks. After the third course the patients had radiotherapy and surgery.

**Results.** Fifty-one patients were admitted with a neoplasia of paranasal sinuses, 33 of them corresponded to epithelial carcinoma or adenocarcinoma stage clinic II and III, that represent 69.6% of the 33 patients. The responses with reduction in order of 80% or more of the tumor were positive in 13 patients. The patients that had less than 70% of positive reaction had a poor control of their disease. There was 43.4% of survivors in 10 years post-treatment, a bigger number compared with a group of historic controls of 20 patients in which there was only one survivor. In antro cancer the invasion of the orbitary cavity takes to the exenteration. In

\* Profesor titular por oposición y emérito de la Escuela Médico Militar. Nosología de Oncología. Miembro de la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos, Sociedad Mexicana de Mastología y Consejo Mexicano de Oncología. Fellow del Colegio Americano de Cirujanos y Colegio Internacional de Cirujanos. Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. \*\* Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Central Militar. Profesor titular de la clase Nosología de Oncología, Escuela Médico Militar.

Correspondencia:

Dr. Rubén Virgilio Hernández-Sánchez

Zacatecas 44-306 México, D.F. C.P. 06700. Tel. 55842941. Fax: 55 641948. Radio 53282828 clave 6500. E-mail: rubenhdzs@terra.com.mex

Recibido: Mayo 27, 2002.

Aceptado: Junio 28, 2002.

este tratamiento como el que obtiene los mejores resultados en estos cánceres.

**Palabras clave:** cáncer, senos paranasales, antro maxilar, quimioterapia, intraarterial, exenteración orbitaria, disección de cuello.

## Introducción

La primera maxilectomía fue efectuada por Richard Weisman, cirujano de Carlos II, en 1671, el enfermo fue un joven de 28 años con un tumor del maxilar superior y con invasión de la órbita. Se desconocen los resultados de la cirugía y el diagnóstico del tumor. Weisman recomendó efectuar la intervención en el menor tiempo posible y empaquetar la cavidad para el control de la hemorragia. En 1893, Grover Cleveland, Presidente de los Estados Unidos, fue sometido a maxilectomía por un cáncer de seno maxilar y paladar duro, la cirugía duró más o menos una hora, se empleó anestesia general, tuvo que ser reintervenido por tener un margen con tumor. Este paciente murió 15 años después de la cirugía maxilar por obstrucción intestinal e infarto del miocardio. Los tumores de la cabeza y el cuello han representado un reto para la profesión médica.<sup>1-3</sup>

Los tumores malignos del tracto sinonasal constituyen menos del 1% de los cánceres de la especie humana, son el 3% de los tumores de la cabeza y el cuello. Se estima tener de 0.8 a un caso por cien mil habitantes por año.<sup>4,5</sup>

Predominan en el varón, en el que se presenta dos veces más que en el sexo femenino. Entre la quinta y séptima décadas de la vida se encuentra la mayor incidencia.<sup>6</sup>

El 90% de estas neoplasias se asientan en el antro maxilar, del 3 al 5% tienen lugar en los senos frontales, etmoidales, esfenoidales. En estas localizaciones es frecuente que la extensión tumoral impida establecer con precisión el sitio de origen.<sup>7</sup>

Pese a ser neoplasias poco frecuentes, existen estudios para establecer su etiología, casi todos se relacionan con factores ocupacionales. En Victoria, Australia, se tiene una incidencia mayor a la media de esta localización tumoral en los obreros de la industria mueblera, imputada a la acción local del manejo de las pieles curtidas empleadas en la elaboración de los muebles. Los obreros de la industria de refinación de cromo y níquel tienen una mayor incidencia de cáncer de los senos paranasales. El dióxido de torio, empleado como medio de contraste en radiología, instilado en el seno paranasal, produjo cánceres; este producto está en desuso. Los hábitos tabáquico y etílico se encuentran en casi todos los pacientes con cáncer sinusal. En la mayoría de los casos no se encuentra una causa eficiente.<sup>8-10</sup>

El 90% de los cánceres sinusales son del tipo epidermoide, medianamente diferenciado. Los casos de tumores indi-

the 23 cases treated with intrarterial chemotherapy there was not any orbital exenteration.

**Conclusions.** The results of this therapeutic method are equal or better to the patients with intrarterial treatments with the same drugs in other groups. This method of management of sinus cancer must be considered as the suitable one.

**Key words:** Cancer, paranasal sinuses, maxillary antro, intrarterial chemotherapy, orbital exenteration, node metastasis, radiotherapy, maxilectomy, craniofacial resection.

ferenciados, por su curso clínico agresivo y la resistencia a los tratamientos, se consideran una entidad diferente a las neoplasias bien o medianamente diferenciadas.<sup>11,12</sup>

Los adenocarcinomas tienen su origen en el tejido salival de la mucosa sinusal, la invasión del seno maxilar por tumores del paladar duro puede hacer imposible el establecer el sitio preciso de inicio de la lesión.<sup>13</sup>

Los síntomas de esta localización tumoral simulan a la sinusitis inflamatoria, la obstrucción nasal unilateral, la epistaxis, la hipoacusia unilateral, la deformidad facial, el escurrecimiento anterior y/o posterior fétido, sanguinolento, así como el dolor facial, dentario, craneano; si este dolor afecta el territorio del nervio maxilar superior y en el examen hay anestesia en este territorio estamos ante una posible neoplasia. El trismo es un signo de enfermedad avanzada, con invasión de la fosa pterigomaxilar. El advenimiento de la endoscopia nasal y sinusal permite establecer la presencia tumoral y documentarla con biopsia. Los estudios radiológicos convencionales, así como la tomografía computada y la resonancia magnética son elementos actuales en el diagnóstico de las neoplasias de esta región. El empleo de la captación del galio radiactivo por las mucosas sinonasales, puede demostrar zonas "calientes", que deben ser sometidas a biopsia. La evaluación clínica de estos enfermos, de edad proyección, debe formar parte de su evaluación médica para decidir la terapéutica tolerable por el enfermo. La enfermedad con la que hay que hacer el diagnóstico diferencial es la mucormicosis; la biopsia y cultivo del hongo causal establecen el diagnóstico.<sup>14,15</sup>

Existe una clasificación en etapas clínicas para el cáncer del seno maxilar, la cual se aplica por extensión a los otros senos paranasales. El sistema sigue los lineamientos del American Joint Committee on Cancer y la Unión Internacional de Lucha Contra el Cáncer. La línea de Öhngren trazada en una placa lateral del seno maxilar, informa: si la neoplasia está por arriba de esta línea llamada supraestructura o por debajo y delante de la línea que será la infraestructura, estableciendo que el pronóstico de las lesiones de la supraestructura es malo por la invasión de la base del cráneo, esta información, descrita en 1933, es aplicada hoy para etapificar los tumores. Se clasifican como T1 si están en la infraestructura y quedan como etapa II, en tanto que un T2 es una neoplasia sita en la supraestructura y se clasifica como etapa III.<sup>16-18</sup>

## Material y métodos

La presente comunicación informa de los resultados obtenidos con el empleo de un tratamiento multidisciplinario del cáncer de los senos paranasales. El tratamiento consiste en la aplicación intraarterial de los fármacos, aplicación de radioterapia, seguida de extirpación del antro maxilar o resección craneofacial en senos frontales y etmoidales.

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de los senos paranasales que ingresaron al Servicio de Oncología del Hospital Central Militar de la Ciudad de México, entre el primero de enero de 1970 y el 31 de diciembre de 1985, fecha de cierre del estudio, fueron examinados clínicamente, formando el expediente de acuerdo con las normas de la institución. Su documentación incluye historia clínica, exámenes de laboratorio clínico, estudios radiológicos, ante la presencia de una posible neoplasia sinusal se tomó biopsia de la lesión, habitualmente por toma directa con pinza de biopsia o en grandes volúmenes por punción con aguja tru-cut. Eventualmente se efectuó antrostomía, con fines de drenaje del material necrótico o para legrado de la mucosa sinusal en casos iniciales.

Los enfermos en etapas II y III con diagnóstico de carcinoma epidermoide o adenocarcinoma son admitidos para la aplicación de esta secuencia de tratamiento. Todos los enfermos aceptados para ingresar al estudio deben estar vírgenes de todo tratamiento antitumoral. Se admitieron 23 casos en etapas clínicas II y III, que son el motivo de esta comunicación.

En los años anteriores a 1950 no existía un Servicio de Oncología en el Hospital Central Militar, lo cual dificultó encontrar antecedentes de tratamiento y resultados habiendo hallado 20 expedientes completos de los años 1960 a 1970. Este grupo de enfermos se denominó "Control Histórico" tratados con diferentes modalidades terapéuticas, tal como radioterapia con equipo de ortovoltaje, uso de quimioterápicos endovenosos. Conociendo el destino de estos 20 enfermos, de los cuales hay un sobreviviente con más de 10 años libre de actividad tumoral, cuyo tratamiento fue antrostomía alveolopalatina y radioterapia.

Los medicamentos administrados son: fluorouracilo a dosis de 1,000 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal diluyendo el producto en 1,000 mililitros de solución salina normal. Inyectándolo por vía intraarterial en la arteria temporal superficial o la tiroidea superior, ipsilaterales a la lesión. La infusión dura 24 horas y se continúa por dos dosis más, en un total de 72 horas. La hora de inicio del tratamiento ocurrió entre las 8:00 y 10:00 horas. El segundo medicamento es el cisplatino en dosis de 60 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal, diluido en 500 centímetros cúbicos de solución salina normal para infundir en seis horas por vía intraarterial. A seguir del fluorouracilo, la infusión arterial requiere del empleo de una bomba de infusión, en 1970 no existían estos dispositivos, se empleó el mango neumático para transfundir sangre a presión, empleando como contenedor de la solución las bolsas de plástico disponibles y empleadas en el Banco de Sangre. Al término de la dosis

de platino, se suspende la infusión y se continúa empleando esta vía para hidratación del paciente y eventualmente la aplicación de medicamentos. El sitio de entrada arterial se cura con toda asepsia y se cubre con una pomada de antibióticos, dos o tres veces al día.

Se administra por vía oral ácido fólico, en dosis de 300 miligramos en una sola toma, exactamente al inicio de la infusión y repetir los tres días de empleo del fluorouracilo. El objetivo es potenciar el efecto citotóxico del fluorouracilo.

La quimioterapia se repite por tres ciclos, con un intervalo de 3-4 semanas en espera que termine la toxicidad de los medicamentos.

Previo al inicio de la quimioterapia, una o dos horas antes se aplican 500 miligramos de metilprednisolona endovenosa, antieméticos del tipo de bonadoxina y largactil de efecto muy discreto en la sintomatología nauseosa de estos pacientes, en la actualidad y ya fuera del protocolo, se emplean el ondasetron y el tropisetron, los que no estaban disponibles durante el desarrollo de este estudio.

Al término de los tres ciclos de quimioterapia, se remite al enfermo a radioterapia, este médico se encarga de la planeación, campos de entrada, protracción e informa que se administran 60 grays al centro del tumor.

Antes de seis semanas de terminada la radioterapia, el enfermo es sometido a cirugía, la cual podrá ser maxilectomía o resección craneofacial. El producto de la cirugía es estudiado meticulosamente por el patólogo interesando en particular la presencia de tumor viable y un porcentual estimado de respuesta tumoral.

Los casos con invasión orbitaria son estudiados completamente por el oftalmólogo, porque la preservación de la visión es prioritaria en estos pacientes.

El acceso a la vía arterial se efectúa por disección de la arteria temporal superficial con una incisión a nivel del trago; se prefiere la arteria tiroidea superior, la cual se aborda en el cuello, ambos procedimientos, habitualmente se hacen con anestesia local por infiltración. En pacientes aprensivos se efectúa con anestesia general. El catéter empleado es de plástico calibre 16 de una o dos vías. En la actualidad se emplea la introducción percutánea por punción arterial, femoral o humeral para llevar la punta del catéter ultraselectivamente a la arteria maxilar interna.

El tratamiento señalado dura aproximadamente cuatro meses. El enfermo que termina el tratamiento es revisado cada dos meses en consulta externa en busca de renovada actividad tumoral. Al año el enfermo es citado cada cuatro meses y posteriormente si está libre de actividad tumoral, tendrá una cita anual por el resto de su vida.

## Resultados

En los 15 años en que se aplicó la secuencia terapéutica motivo de esta comunicación, 51 enfermos con neoplasias de los senos paranasales fueron admitidos en el Servicio de Oncología del Hospital Central Militar de México. Treinta y tres corresponden a cáncer epidermoide o adenocarcinoma

de los senos paranasales. Treinta son carcinomas epidermoides y tres adenocarcinomas. Representan 64.7% del total de enfermos con neoplasias sinusales.

Los estadios clínicos de este grupo son como sigue: etapa I: un caso, etapa II: 10 casos, etapa III: 13 casos, etapa IV: nueve casos. Los 23 casos en etapas II y III representan 69.6% del total de 33 casos.

El paciente en etapa I fue sometido a maxilectomía, sin ningún otro tratamiento. Los nueve enfermos en estadio IV fueron tratados con el mismo protocolo, pero no se consideraron en el análisis de resultados.

En los 23 casos sometidos a este protocolo de tratamiento, al término de la infusión arterial se observó una reducción volumétrica de la lesión, demostrada por fotografías, medición en placas radiográficas y que en promedio fue de 80% en 13 enfermos y de 40 a 60% en 10 pacientes. La toxicidad por la quimioterapia fue manifestada por náusea y vómito, 48 o 72 horas después de terminada la aplicación, se presentó diarrea importante que requirió el uso de lúdana. No hubo desarrollo de insuficiencia renal como resultado del empleo del cisplatino. La depresión de la médula ósea se presentó en 10 enfermos con leucocitos totales inferiores a 3,000 por milímetro cúbico sin tener cuentas menores a 1,500 glóbulos blancos. La recuperación de estos enfermos ocurrió espontáneamente, en lapsos de



**Figura 2.** Respuesta a la quimioterapia, 80%.



**Figura 1.** Carcinoma epidermoide de seno maxilar etapa III, extensión a piso de órbita.

2-3 semanas. Esta toxicidad no fue motivo de interrupción de la secuencia del protocolo.

El tratamiento radioterápico alcanzó la dosis de 60 grays en todos los pacientes, sin efectos tóxicos, sistémicos o locales, excepto mucositis, sequedad de la boca, por falta de saliva, y algunas manifestaciones sistémicas como: astenia, repulsión por los alimentos, que mejoran con medicamentos sintomáticos y el paso del tiempo.

El tratamiento quirúrgico fue la maxilectomía. En tres casos con adenocarcinomas: uno en etmoides, uno del seno frontal y otro en antro maxilar se sometieron a resección craneofacial y maxilectomía, respectivamente. Estos tres enfermos fallecieron con actividad tumoral, en un lapso de tres a seis meses postcirugía y terminaron el protocolo.

En 16 piezas de maxilectomía no se encontró tumor residual, representan 69.5% de los casos. En siete casos hubo tumor residual y se requirió la reintervención por tener algún margen quirúrgico comprometido.

Se practicaron cuatro disecciones de cuello ipsilaterales, por desarrollo de metástasis ganglionares, entre seis meses y un año de terminado este protocolo.

Siete de estos 23 enfermos desarrollaron recurrencia local, enfermedad metastásica sistémica, pulmonar o en ganglios linfáticos, falleciendo por estas causas. Representan 30.4% de este grupo de pacientes. La renovada actividad



**Figura 3.** Reducción del compromiso orbitario.

tumoral ocurrió entre seis y 20 meses después de finalizar el tratamiento protocolar. Ningún caso libre de enfermedad tumoral por dos años desarrolló recaída. Este hecho los hace candidatos a considerarlos curados.

De los 23 pacientes hay 10 enfermos vivos sin actividad tumoral con 10 años de sobrevida, que representan 43.4% de curaciones, siete defunciones por actividad tumoral, 30.4%. Están perdidos seis casos, de uno a dos años después del tratamiento, en su última consulta no se refiere actividad tumoral.

Entre 1960 y 1970 se encontraron 20 expedientes de enfermos con cáncer sinusal, éstos fueron tratados con radioterapia, con equipo de ortovoltaje y cirugía, algunos recibieron quimioterapia con fluorouracilo y alquilantes, de estos 20 casos hay un sobreviviente a 15 años, que representa 1% de este grupo.

En este grupo de 20 casos se efectuaron ocho exenteraciones orbitarias, 40% de los casos. En el grupo motivo de esta comunicación no se efectuó ninguna exenteración orbitaria; la evolución de estos enfermos permite sostener que la preservación ocular no influye negativamente en el control final de la enfermedad.

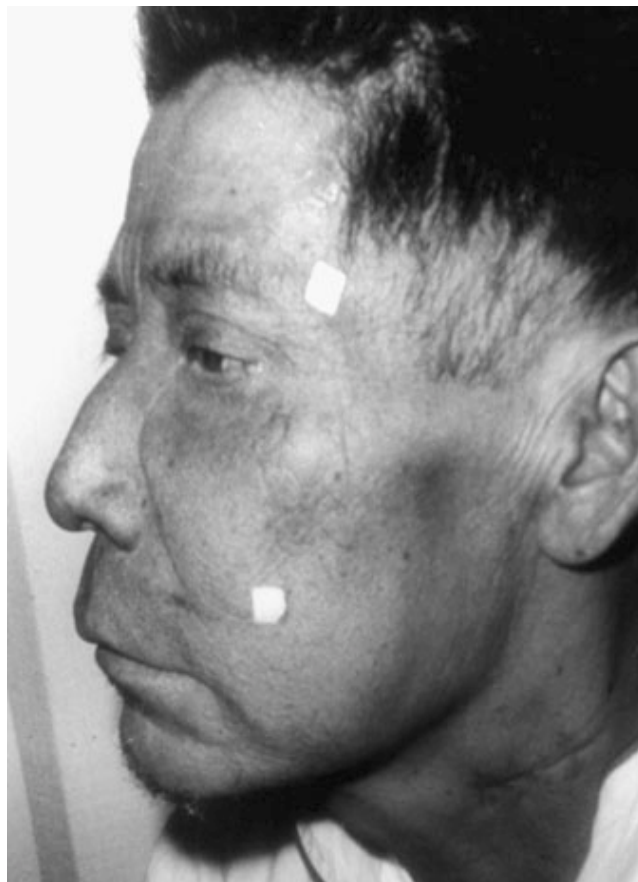
La mortalidad en el grupo "histórico" fue de 95%, en el grupo que informamos se tiene una mortalidad de 30.4%, las siete defunciones ocurrieron antes de dos años de terminado el tratamiento.

Consideramos como criterio de posible curación el estar libre de actividad tumoral, dos o más años después de terminado el tratamiento. No hubo mortalidad imputable al empleo de la quimioterapia, ni mortalidad operatoria, ni por el empleo de la radioterapia.

## Discusión

El cáncer de los senos paranasales es poco frecuente, en el Servicio de Oncología del Hospital Central Militar se diagnostican de tres a cuatro casos anuales de esta neoplasia, en esta comunicación en 15 años se tienen 51 tumores de esta localización, de los cuales 33 corresponden a cánceres epidermoides y adenocarcinomas. Corresponden 29 casos a carcinoma epidermoide bien o medianamente diferenciado, un caso a carcinoma indiferenciado y se localizaron en el antro maxilar. En el seno etmoidal se presentó un adenocarcinoma de tipo salival, un mucoepidermoide del seno frontal y un carcinoma salival en antro maxilar.

El tratamiento de estos neoplasmas es frustrante y la sobrevida a cinco años es inferior a 15%. En un grupo comparativo de 20 casos, atendidos antes de 1970, se encontró un sobreviviente a más de 10 años libre de actividad tumoral, tratado con radioterapia convencional con rayos X y cirugía.



**Figura 4.** Estado al término de la quimioterapia. Nótase cicatriz en cuello del acceso arterial en arteria tiroidea superior.

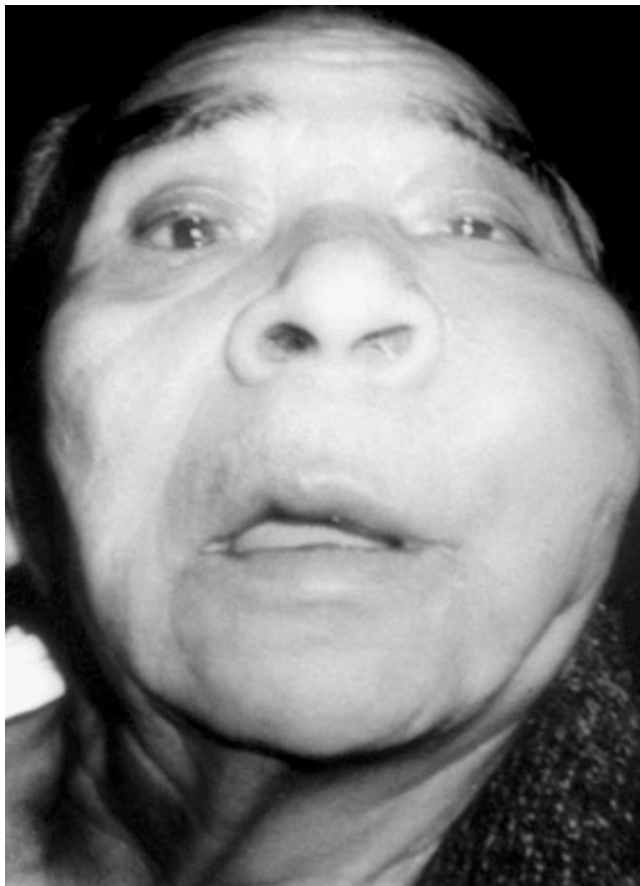


La elección de aplicar quimioterapia al inicio del manejo de estas neoplasias y el escoger al fluorouracilo y el cisplatino para tratar a estos enfermos, se fundamentó en experiencias personales empíricas y en la observación de la respuesta evidente de estas neoplasias con el empleo de estos quimioterápicos. El empleo de la vía arterial para la infusión de estas sustancias, en particular, ha sido referida en estudios controlados. Sata, en 1970, reportó una sobrevida de 55% a cinco años, con un reducido grupo de recurrencias empleando radiación externa, fluorouracilo intraarterial y antrostomía alveolopalatina para drenaje del material necrótico. Sakata, en 1989, publicó resultados similares empleando la radioterapia y la infusión intraarterial de fluorouracilo. Lee Y-Y, en 1989, en el Hospital MD Anderson informó que 19 de 21 enfermos con cateterización superselectiva de la arteria maxilar interna ipsilateral al tumor, e infusión de fluorouracilo tuvieron respuestas inmediatas y completas, concluyendo que el empleo de este fármaco, la radioterapia y cirugía, incrementan la curación de estas neoplasias.<sup>19-21</sup>

En el lapso de más de 30 años empleando la quimioterapia intraarterial, se ha observado una respuesta inmediata, medida por reducción del volumen tumoral, así como un incremento en la sobrevida. Sata informa que en 57 pacientes



**Figura 6.** Reducción en 75% del volumen tumoral después de quimioterapia.



**Figura 5.** Carcinoma epidermoide del antro maxilar izquierdo de infraestructura estadio II.

con cáncer sinusal en 38 especímenes de maxilectomía no tuvieron enfermedad residual demostrable por el patólogo. Veintidós enfermos no requirieron otro tratamiento diferente a la administración intraarterial del fluorouracilo, 57% son sobrevivientes a más de dos años libres de actividad tumoral.<sup>19</sup> Mortimer y colaboradores trataron 25 enfermos con cisplatino intraarterial, empleando como vía de acceso a la carótida externa, la dosis se estableció en 200 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal, en tres ciclos con intervalo de siete a 14 días. Obtuvo respuestas completas en 32% de los casos y 50% de resultados parciales. Lo-Russo P y colaboradores, de la Universidad de Wayne State, en un informe de 10 años con aplicación de cisplatino por vía intraarterial, obtuvo en 24 pacientes 82% de respuestas; parciales 38% y completas en 38%. Este mismo autor ha tratado un grupo de enfermos con recurrencia local posterior a tratamientos diversos con cisplatino por vía arterial obteniendo respuestas completas en 38% de los casos, con un promedio de control de 21 meses. Los casos que no tuvieron respuesta alcanzaron una sobrevida de tres meses. Bjork-Erikson, en un grupo de 12 casos sometidos a infusión arterial de cisplatino y fluorouracilo radiación y cirugía, en ocho casos el espécimen quirúrgico fue negativo para tumor residual, en 11 casos se obtuvo el control permanente del tumor, dos casos desarrolla-



**Figura 7.** Recurrencia local de sarcoma neurogénico en niño con neurofibromatosis, exenteración orbitaria y maxilectomía efectuada fuera del Servicio de Oncología ocho meses antes.

ron metástasis regionales y sistémicas. Diez pacientes con una vigilancia mayor a 27 meses viven sin evidencia de actividad tumoral.<sup>22-24</sup>

La invasión orbitaria es un dato ominoso, sin embargo, la resistencia del periostio orbitario a la invasión tumoral es evidente. La necesidad de exenteración orbitaria se presentó en el grupo "histórico" en ocho casos, en la serie motivo de esta comunicación no se efectuó ninguna. La invasión orbitaria ocurre según Gullane y Conley<sup>25</sup> en 60% de los carcinomas de la supraestructura del antro maxilar y del etmoides, Sisson y Weymuller<sup>25,26</sup> han demostrado que la conservación del ojo no tiene influencia negativa en la potencial curación del paciente. La conservación del globo ocular es más factible en los enfermos sometidos a manejo multidisciplinario terapéutico como el descrito en este artículo.<sup>28</sup>

El fluorouracilo aplicado en bolo por vía endovenosa se distribuye en el espacio intracelular. Después de un bolo de 300 miligramos la concentración plasmática se eleva a un milimol, lo cual dura 8-14 minutos. El efecto citotóxico es muy importante en tejidos con un alto porcentaje de células en mitosis, los efectos clínicos y experimentales revelan la actividad de este medicamento sobre las mucosas digestiva, oral y senos paranasales. El fluorouracilo actúa sobre la fase

S del ciclo celular. La consecuencia es la falta de reparación del epitelio mucoso y clínicamente se tendrá mucositis, aftas, disfagia, diarrea. Las consecuencias son la hipovolemia, desequilibrio hidroiónico, traslocación bacteriana. El manejo de esta toxicidad con leucovorin y somatostatina, así como medidas de sostén puede evitar complicaciones fatales en estos tratamientos.<sup>29</sup>

El ácido folínico (leucovorin) se emplea como antídoto del fluorouracilo, mas su efecto al actuar protegiendo a la enzima timidina quinasa, la cual transforma a la timidina en monofosfato de timidina, inhibiendo la timidina sintetasa, permite la síntesis de timidilatos, que son los responsables de los efectos citotóxicos del fluorouracilo, potencia el efecto del fluorouracilo. El empleo por vía oral tiene un límite máximo de absorción, para dosis menores a 500 miligramos.<sup>30,31</sup>

El cisplatino ingresa a las células por difusión pasiva y por un transportador proteínico, la resistencia al ingreso celular del platino se supera con mayores concentraciones extracelulares. Este mecanismo de penetración hace al platino un fármaco ideal para aplicaciones prolongadas como la infusión regional arterial. En modelos experimentales se ha demostrado el incremento de la concentración tisular del platino aumentando el tiempo de su administración. Este fármaco incrementa la apoptosis en el tejido tumoral, los genes bcl, bcl2, bcl x, neutralizan la apoptosis inducida por el platino. La sinergia citotóxica del fluorouracilo y el platino, se produce ante la depleción de folatos, el platino ocupa los locus depletados de folatos y evita la reparación de los cisplatinos aductos.<sup>32-34</sup>

El método multidisciplinario informado en este documento está respaldado por evidencias experimentales y series actuales empleando los medicamentos señalados, la vía intraarterial y lapsos de infusión prolongados. El empleo de la radioterapia moderna, con supervoltajes, y la cirugía apropiada al caso, contribuyen a incrementar la curabilidad de estos tumores. El empleo de interferón y retinoides se hace presente como profi-



**Figura 8.** Status postquimioterapia intraarterial después del tercer ciclo.

lácnicos en pacientes con alto riesgo de tener estas localizaciones neoplásicas.<sup>35,36</sup>

Debo hacer una referencia a los 18 enfermos con lesiones tumorales diferentes de los adenocarcinomas y epidermoides, la distribución de estas neoplasias está relacionada con la edad. En las edades pediátrica y adolescente se presentaron los sarcomas, rhabdomyosarcoma, sarcoma osteogénico, sarcoma neurogénico y el grupo del sarcoma de Ewing. En el grupo de adultos jóvenes se encuentran el fibroosteoma, el estioneuroblastoma, el papiloma invertido; en adultos mayores de 40 años se encuentran el granuloma letal de la línea media y los linfomas no Hodgkin,<sup>37,38</sup> los doctores Calderón-Garcidueñas han identificado un aumento en la frecuencia del linfoma de linfocitos T natural Killer, relacionándolo con la contaminación ambiental en Monterrey y la Ciudad de México.<sup>39-41</sup>

La participación multidisciplinaria requiere de disciplina y orden, la radioterapia juega un papel importante en la curación de este cáncer, en esta serie el radioterapeuta tuvo toda la libertad de diseñar la mejor planeación para cada caso en particular y aceptó obtener una dosis final de 60 grays.<sup>42</sup>

La existencia de ganglios cervicales metastásicos es un hecho ominoso, su presencia es referida a cirugía, la aplicación de radioterapia profiláctica al cuello está informada en la literatura. La posible existencia de un ganglio cervical, sin primario evidente, es poco frecuente en cáncer de los senos paranasales. La existencia de metástasis ganglionares reduce en 50% la posibilidad de curación de estos enfermos.<sup>43</sup>

## Conclusiones

1. La vía intraarterial empleada en la aplicación de fluorouracilo y cisplatino, en el tratamiento del cáncer epitelial de los senos paranasales produce un efecto reductor del volumen tumoral en más de 50% de los casos.
2. Permite una distribución homogénea de la radioterapia.
3. La cirugía es aplicada en mejores condiciones anatómicas, permitiendo una técnica limpia, con márgenes adecuados y reduciendo el número de casos con tumor residual y márgenes comprometidos.
4. El evitar las exenteraciones orbitarias es un efecto benéfico para estos pacientes.
5. En este escrito médico se tienen 10 enfermos vivos, libres de actividad tumoral. En el grupo tratado antes de 1970, hay un solo enfermo vivo sin actividad tumoral.
6. El número reducido de enfermos limita el diseño de grupos control. El periodo de 15 años en el que se aplicó este esquema dificulta el análisis estadístico que no sea el número porcentual de pacientes en control sin actividad tumoral.

## Referencias

1. Absolon KB, Rogers W, Aust JB. Some historical developments of surgical therapy of tongue cancer from the 17th to 19th century. *Am J Surg* 1962; 104: 689-99.
2. Morrells CL Jr. New historic information on the Cleveland operations. *Surgery* 1967; 62: 542-5.

3. Steckler RM, Shedd P. Gral. Grant, his physicians and his cancer. *Am J Surg* 1976; 132: 515-20.
4. Adams G. Malignant tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. In: McQuarrie DG. (Ed.) *Head and neck cancer*. Chicago Year Book Medical Publishers; 1986, p. 311-34.
5. Calderón Garcidueñas L, Delgado R, Calderón Garcidueñas A, et al. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: A series of 256 patients in Mexico City and Monterrey. Is air pollution the missing link? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 499-508.
6. Roush GC. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses current concepts. *Head Neck Surg* 1979; 2: 3-6.
7. Haug FMS, Olsen A, Anderson Y. Concentration and distribution of heavy metals in nasal mucosa of nickel exposed workers. *Acta Otolaryngol* 1977; 86: 449-52.
8. Ironside P, Matthews J. Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in woodworkers in the state of Victoria, Australia. *Cancer* 1975; 36: 1115-20.
9. Buda JA, Conley JJ, Rankow R. Carcinoma of the maxillary sinus following thorotrast instillation. *Am J Surg* 1963; 106: 868-71.
10. Houston GD, Gillies E. Sinonasal undifferentiated carcinoma: A distinctive clinico-pathologic entity. *Anat Pathol* 1999; 6: 317-23.
11. Adams GL, Duvall AJ, Smith D. Malignant tumors of the paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1970; 80: 945-50.
12. St-Pierre S, Baker SR. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: Analysis of 66 cases. *Head Neck Surg* 1983; 5: 508-13.
13. Kim HJ. Paranasal sinus carcinoma. The Bobby R. Alford Department of Otorhinolaryngology and communicative sciences. *Grand Rounds Archives*, June 17-1993. Baylor College of Medicine, Houston, Tex.
14. Blacklock JB, Webers RS, Lee Y-Y, Goepfert H. Transcranial resection of tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. *J Neurosurg* 1989; 71: 10-15.
15. Parson JT, Mendenhall WM, Mancusso AA, Cassisi NJ, Million RR. Malignant tumors of the nasal cavity and ethmoid and sphenoid sinuses. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 11-22.
16. Hopkin N, McNicoll W, Dalley VM, Shaw HJ. Cancer of the paranasal sinuses and nasal cavities. Part I. clinical Features. *J Laryngol Otol* 1984; 98: 585-95.
17. Boelaert JR. Mucormycosis (zigomycosis): Is there news for the clinician? *J Infect* 1994; 28: S1.
18. Dictor M, Johnson A. Association of inverted sinonasal papilloma with non sinonasal head and neck carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 85(6): 811-4.
19. American Joint Committee on Cancer: Manual for staging of cancer. Ed 3. Philadelphia: JB Lippincott; 1988, p. 63-6.
20. Har-el A, Hadar T, Krespi YP, Abraham A, Sidi J. An Analysis of staging systems for carcinoma of the maxillary sinus. *Ear Nose Throat* 1988; 67: 511-20.
21. Frazell EL, Lewis JS. Cancer of the nasal cavity and accessory sinuses: A report of the management of 416 patients. *Cancer* 1963; 16: 1293-301.
22. Gullane PJ, Conley J. Carcinoma of the maxillary sinus: A correlation of the clinical course with orbital involvement, pterygoid erosion or pterygopalatine invasion and cervical metastasis. *J Otolaryngol* 1984; 12: 141-5.
23. Flores AD, Anderson DW, Doyle PJ, Jackson SM, Morrison MD. Oronasal sinus malignancy: A retrospective analysis of treatment methods. *J Otolaryngol* 1984; 13: 141-6.
24. Fernández JA, Suárez C, Martínez JA, Llorente JL, Rodrigo JP, Álvarez JC. Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from unknown or occult primary source. *Head Neck* 1998; 112: 440-3.
25. Tertz JJ, Alksne JF, Lawrence W Jr. Craniofacial resection for tumors invading the pterygoid fossa. *Am J Surg* 1969; 118: 732-40.
26. Lee F, Ogura JH. Maxillary sinus carcinoma. *Laryngoscope* 1981; 91: 133-9.
27. Johnson CR, Schmidt-Ulrich RK, Wazer DE. Concomitant boost technique using accelerated superfractionated radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. 1992; 69: 2749-54.
28. Sapti DV, Henry CS, Raines RT, Ivanetich KM. Kinetics and thermodynamics of the interaction of 5-fluorouracil 2'-deoxyuridylylate and thymidilate synthetase. *Biochemistry* 1987; 26: 8806-12.



29. Pinto AL, Lippard SJ. Binding antitumor drug cis-diamine dichloro platinum (II)(cis platinum) to DNA. *Biochim Biophys Acta* 1985; 780: 167-77.
30. Eastman A. The formation isolation and characterization of DNA adducts produced by anticancer platinum complex. *Pharmacol Ther* 1987; 34: 155-66.
31. Myyashita T, Reed JC. BCL-2 oncoproteins blocks chemotherapy-induced apoptosis in a human leukemia cell line. *Blood* 1993; 81: 151-60.
32. Nakashima T, Manuda M, Matsin K, Inokuchi A, Kurakoa A, Koniya S. Induction of apoptosis in maxillary sinus cancer cells by 5-fluoruracil, vitamin A, and radiation therapy (FAR). *Eur Arch Otorhino Laryngol* 1999; 256(Supl 1): 564-90.
33. Gerad JP, Romenstaing P, Mahe M, Salerno N. Cancer du canal anal: Role de l'association 5-FU -cis-platinum. *Lyon Chir* 1991; 87: 74-80.
34. Brunet R, Sadek H, Vignoud J, et al. Cis-platinum (P) and 5-fluoruracil (5-FU) for the neoadjuvant treatment (Tt) of epidermoid anal canal carcinoma (EACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 104-10.
35. Sata Y, Morita M, Takahashi H, Watanabe N, Kirkae Y. Combined surgery, radiotherapy and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 1970; 25: 571-9.
36. Liang KK, Peters LJ, Wendt CD, Oswald MJ, Goepfert H. Maxillary sinus carcinomas: Natural history and results of postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 1991; 21: 195-200.
37. Giri PG. Cancer of the maxillary sinus. *South Med J* 1991; 84: 897-902.
38. Lee YY, Diimery YW, Van Tassel P, Depena C, Black JB, Goepfert H. Superselective intrarterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1130-6.
39. Glodswigh S, Sundaresen N. Chemotherapy of recurrent esthesioneuroblastoma. Case report an review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1990; 48: 39-43.
40. Ooi GC, Chiu CS, Link GR, Kwong YL, Tsang KW. Nasak T cell natural killer cell lymphoma. CT and MR imagen features of a new clinicopathologic entity. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 1141-5.
41. Van Proogen KS, Eloy P, Delox M, et al. Sinonasal lymphomas. Case report. *Acta Otorhinolaryngol Brl* 2000; 54: 45-51.
42. Vural C, Suen JY, Hanna E. Intracranial extention of inverted papilloma. An unusual and potentially fatal complication. *Head Neck* 1999; 21: 703-6.