

Perfusión aislada hipertérmica de extremidad

Reporte del primer caso en Aguascalientes

Flores-Álvarez Efrén*, Sánchez-Miranda Gerardo**, Ramírez-Jaime José Juan***, Flores-Álvarez Aurelia del Carmen****, Tavarez-de la Paz Alberto*****

Resumen

La perfusión aislada hipertérmica de extremidad (PAHE) es un novedoso procedimiento quirúrgico oncológico en el cual se administra quimioterapia y drogas citotóxicas en forma directa a altas dosis excluyendo la circulación de la extremidad del resto del organismo, proporcionando circulación y oxigenación del miembro mediante una bomba de circulación extracorpórea. Además, los medicamentos se mantienen circulando a altas temperaturas que van de 38 °C a 41 °C, logrando potenciar el efecto de los quimioterápicos. Se ha descrito su empleo en sarcomas de tejidos blandos y melanoma de localización en extremidades, con enfermedad clínica irresecable, en los cuales la única indicación viable era la amputación. Se han reportado tasas de éxito de entre 60% y 90% en la preservación de extremidad afectada. El objetivo del presente trabajo es presentar el primer caso de sarcoma de tejidos blandos en extremidad torácica tratado en Aguascalientes con perfusión aislada de extremidad. **LUX MÉDICA, AÑO 11, NÚMERO 32, ENERO-ABRIL 2016, PP 33-39.**

Palabras clave: Perfusión aislada de extremidad, sarcoma de tejidos blandos, quimioterapia hipertérmica.

Abstract

Hyperthermic isolated limb perfusion is a novel oncology surgical procedure in which it is administered chemotherapy and cytotoxic directly to high-dose drugs excluding the movement of the limb of the rest of the body, providing circulation and oxygenation of the member through an extracorporeal circulation pump. In addition, medicines are kept circulating at high temperatures that range from 38 °C to 41 °C, managing to enhance the effect of the chemotherapy. It has been described in sarcoma of soft tissue and melanoma of localization in limbs, with clinical illness unresectable, in which the only viable indication was amputation. There have been reported success rates, between 60% and 90% and the preservation of the affected limb. The objective of this paper is to present the first case of thoracic extremity sarcoma of soft tissue treated with isolated limb perfusion in Aguascalientes. **LUX MÉDICA, AÑO 11, NÚMERO 32, ENERO-ABRIL 2016, PP 33-39.**

Key words: isolated limb perfusion, sarcoma of soft tissues, hyperthermic chemotherapy.

Introducción

La quimioterapia intraarterial hipertérmica es un procedimiento terapéutico que consiste en la administración de un agente quimioterápico a altas dosis y a temperaturas elevadas sobre un área anatómica

* Cirujano Oncólogo, Jefe de Oncología. Profesor Titular de Posgrado en Cirugía General. Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.
** Residente de Tercer Año Cirugía General. Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.
*** Cirujano Oncólogo. Centenario Hospital Miguel Hidalgo Aguascalientes, Ags.
**** Anestesióloga. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
***** Cirujano Oncólogo, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto.

Fecha de recibido: 15 de febrero 2016
Fecha de aceptación: 9 de marzo 2016

Correspondencia: Dr. Efrén Flores Álvarez. Departamento de Oncología, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Calle Galeana Sur número 465, Colonia Obraje, Código Postal 20230, Aguascalientes, Ags, México. Correo electrónico: efflores@hotmail.com

determinada afectada por una lesión neoplásica localmente avanzada, considerada por el cirujano oncólogo como irreseccable y convencionalmente la única opción quirúrgica posible es la amputación.¹

Históricamente, la técnica de perfusión regional con citostáticos de una extremidad aislada mediante un circuito extracorpóreo fue utilizada por primera vez por Creech² en la Universidad de Tulane, New Orleans, y publicada en 1958. Esta modalidad de tratamiento permite administrar dosis altas de fármacos citostáticos en la extremidad donde está localizado el tumor evitando la aparición de efectos secundarios sistémicos debido al cierre de la circulación en la extremidad, la cual es mantenida mediante una bomba de circulación extracorpórea. Mediante la PAHE se alcanzan concentraciones regionales del citostático de 15 a 20 veces mayores que las que se obtienen con su administración sistémica.³

En los primeros años sólo se usó para el tratamiento de las lesiones en tránsito por melanoma, pero en la actualidad es utilizada ampliamente para tratar y rescatar las extremidades de una eventual amputación por diversos cánceres incluidos los sarcomas de alto y bajo grado, el sarcoma de Kaposi, las lesiones primarias de melanoma, algunos osteosarcomas, el carcinoma de células de Merkel, epidermoide y de células basales de piel y las metástasis cutáneas extensas entre otros.⁴ Los sarcomas avanzados de partes blandas de las extremidades son habitualmente tumores muy voluminosos, que se asocian con escenarios quirúrgicos muy complejos involucrando varios compartimentos musculares y en donde, en muchas de las ocasiones, la única forma segura de obtener un adecuado control local es mediante una amputación o una cirugía radical que mutile funcionalmente la extremidad.⁵

Presentación del caso clínico

Se trata de un hombre de 39 años de edad, originario y residente de la ciudad de Aguascalientes. Sin antecedentes de relevancia. Inició su padecimiento cinco meses previos a la cirugía de perfusión aislada, con aumento de volumen y dolor a nivel del tercio distal del brazo izquierdo. Inicialmente fue considerado como lesión muscular traumática y recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Continuó con mayor dolor local, incapacidad funcional de la extremidad e incremento de volumen formándose un tumor circunferencial con predominio en la cara anterointerna del tercio distal del brazo. Se realizó una resonancia magnética nuclear evidenciándose la presencia de un tumor de tejidos blandos, mal delimitado, con bordes infiltrantes, que involucraba la totalidad del compartimento anterior e infiltraba el compartimento posterior del tercio distal del brazo izquierdo. Se realizó una biopsia incisional del tumor con reporte histopatológico de sarcoma de tejidos blandos y el estudio de inmunohistoquímica reveló una lesión compatible con sarcoma sinovial.

En la exploración física, previa a la cirugía, se le encontró con un puntaje de uno en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) por la limitación de la función de la extremidad torácica izquierda, signos vitales dentro de parámetros normales, bien hidratado, adecuada coloración de piel y mucosas, sin alteraciones a nivel cardiopulmonar, sin adenopatía en zonas linfoportadoras; abdomen sin alteraciones, el brazo izquierdo con presencia de un tumor de aproximadamente 16 cm x 14 cm en sus dos tercios distales, con bordes irregulares, mal delimitado, completamente fijo a planos profundos, con limitación de la movilidad del codo, muñeca y falanges por dolor, pulsos conservados y buen llenado capilar, (figura 1).

La cirugía fue realizada bajo anestesia general balanceada. Se realizó un abordaje axilar mediante una incisión vertical de 7 cm para la disección de la arteria y vena axilar izquierdas. Se heparinizó al paciente y se efectuó pinzamiento y canulación de arteria y vena axilares (figura 2 y 3). Se ligaron los vasos colaterales de mediano y pequeño calibre y se colocó un torniquete con una venda de Es-march en un sitio proximal para ocluir la circulación colateral en los músculos, tejido subcutáneo y piel. Una vez logrado el aislamiento vascular de la extremidad, se conectó a una bomba de circulación extracorpórea y se midió la fuga hacia la circulación sistémica mediante la utilización de radiofármacos y una gamasonda colocada a nivel precordial. Se inició la infusión de factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) a una dosis estándar de 1 mg/mL; a los 30 minutos se administró en forma concomitante al circuito melfalán a una dosis de 13 mg/mL de volumen tisular perfundido, por un periodo de 60 minutos; de tal forma que la infusión de $TNF\alpha$, fue durante 90 minutos (figura 4). Al final de la perfusión, el líquido fue drenado de la extremidad, el circuito fue lavado con solución Hartman, se retiraron el torniquete y las cánulas, y los vasos fueron reparados. Posterior a la restauración de la circulación normal de la extremidad, se revirtió el efecto de la heparina con protamina. El tiempo operatorio fue de 300 minutos y el sangrado fue cuantificado en 300 ml. Permaneció en terapia intermedia por 24 horas. Durante el posoperatorio desarrolló hipertensión arterial y taquicardia que fueron manejados con antihipertensivos convencionales. Fue egresado al séptimo día.

En el seguimiento se llevó a cabo la monitorización semanal del volumen del tumor midiendo la circunferencia distal del brazo. Hubo una reducción promedio de 1 cm semanal. A la séptima semana se realizó una tomografía computada del brazo demostrándose una reducción y delimitación del tumor en el compartimento anterior del tercio distal del brazo. Fue programado para efectuar la resección del tumor residual, se encontró un tumor de 10 cm x 8 cm (figura 5), bien delimitado, sólido, no adherido a estructuras vasculares ni musculares y fue resecado fácilmente sin complicaciones. Histopatológicamente se encontró necrosis del 70% del tumor y sólo 30% de tejido neoplásico.

Recibió tratamiento adyuvante con radioterapia con acelerador lineal 45 Gy en 25 fracciones y un incremento al lecho tumoral de 20 Gy en 10 fracciones. A 8 meses de la perfusión aislada, se encuentra reincorporado a sus actividades laborales y se encuentra clínica y radiográficamente libre de tumor a nivel local y a distancia. Acude regularmente a rehabilitación de la extremidad, que presenta atrofia muscular y poca movilidad articular del codo, muñeca y falanges.

Discusión

Los sarcomas de tejidos blandos son lesiones de origen mesenquimatoso que representan el 1% de todas las lesiones neoplásicas. Aunque su frecuencia es relativamente baja, la afección de pacientes jóvenes con tumores voluminosos en estadios avanzados, en donde la única alternativa era la amputación de la extremidad, obligó a buscar nuevas técnicas con la finalidad de preservar el miembro afectado. Con el empleo de la técnica de la PAHE se ha logrado reducir la frecuencia de amputación en los pacientes, alcanzando tasas de salvamento de extremidad hasta 80%.⁶

Otras opciones actuales en el tratamiento de los pacientes con sarcomas avanzados con intento de conservación de extremidades incluyen quimioterapia neoadyuvante, radioterapia neoadyuvante secuencial o concomitante con quimioterapia, braquiterapia y radioterapia intraoperatoria, con resultados pobres en relación a la PAHE.⁷ La supervivencia de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos de extremidades depende en última instancia del grado histológico y del tamaño tumoral y no de la radicalidad de la cirugía, es decir, la amputación no ha demostrado mejorar la supervivencia cuando ha sido comparada con la cirugía conservadora.

La mayoría de los sarcomas de tejidos blandos pueden ser tratados con resecciones amplias o compartimentales sin necesidad de amputación de la extremidad, combinándolos apropiadamente con radioterapia y quimioterapia, sin embargo, existe un 10% de pacientes con tumores localmente avanzados en quienes es imposible lograr una resección con márgenes quirúrgicos negativos tanto macro como microscópicamente que permita conservar la extremidad. En estos casos, la PAHE con $TNF\alpha$ y melfalán asociados a hipertermia (38°C a 40°C) ha probado tener éxito como tratamiento neoadyuvante para desvitalizar y reducir el tamaño del tumor. Esta

estrategia de manejo permite conservar la extremidad en la mayoría de los pacientes, produciendo en algunos casos una respuesta clínica completa.⁴

El aislamiento del circuito sanguíneo de un miembro con respecto a la circulación sistémica se consigue clampando la arteria y la vena principales de dicha extremidad, ligando los vasos colaterales y aplicando un torniquete en torno a la base del miembro para comprimir los vasos capilares restantes. Una vez asegurado el aislamiento y alcanzada la temperatura de perfusión con la extremidad cubierta con una manta térmica, se incluye el quimioterápico en el circuito, procediendo a la recirculación del mismo 60-90 minutos, en función de la localización, droga administrada y protocolo aplicado. La perfusión de melfalán, fármaco estándar, se lleva a cabo habitualmente a dosis de 10 mg/mL de tejido perfundido en el caso de la extremidad inferior y 13 mg/mL para la extremidad superior. La dosis estándar de $TNF\alpha$ en perfusión es de 4 mg en el caso del tratamiento de una extremidad inferior y de 3 mg en el caso de extremidades superiores. La temperatura tisular en los compartimentos subcutáneo e intramuscular de las extremidades se monitoriza continuamente mediante sondas termométricas. La perfusión a temperaturas elevadas ha demostrado mejorar la liberación del quimioterápico en los tejidos y su captación por las células neoplásicas. Estos regímenes de temperatura han evolucionado a lo largo del tiempo y en función de los quimioterápicos perfundidos. Actualmente, la tendencia es hacia la realización de ciclos de perfusión bajo hipertermia ligera (39°C-40°C), independientemente del fármaco administrado.⁵ Dentro del circuito extracorpóreo se administra también albúmina o eritrocitos marcados con isótopos de forma que se puede detectar cualquier escape o fuga hacia la circulación sanguínea sistémica con una sonda portátil gammagráfica colocada en la región precordial.

El escape de fármaco raramente excede del 5% si la técnica quirúrgica es realizada por un equipo experimentado.⁸

La monitorización del escape es siempre obligatoria, ya que la concentración del citostático en el circuito de perfusión es extremadamente alta y una fuga del fármaco a la circulación sistémica sería muy tóxica, especialmente con la utilización de $TNF\alpha$. Transcurrida una hora de perfusión se drena el circuito, se aclara o lava la extremidad con sueros, las cánulas se retiran y los vasos se reparan. Este procedimiento, realizado correctamente por un equipo experto, es habitualmente bien tolerado, siendo excepcional la toxicidad grave, incluso con fármacos agresivos. Normalmente, los efectos secundarios son de tipo inflamatorios regionales o sistémicos semejantes a un proceso séptico.^{5,9}

El paciente toleró adecuadamente el procedimiento, sin datos clínicos de fuga de citostáticos a la circulación sistémica. Presentó toxicidad regional grado 2, consistente en eritema y edema de la extremidad, se vigiló en todo momento el llenado capilar, la movilidad y la sensibilidad de la extremidad. En el posoperatorio desarrolló hipertensión arterial, la cual ha persistido hasta la última consulta, dicha complicación ha sido reportada en algunos pacientes. Se logró el objetivo de control de la enfermedad: reducir el tamaño tumoral permitiendo una tumorectomía completa y preservación la extremidad. Las complicaciones funcionales de la extremidad son evidentes, sin embargo, permiten al paciente desempeñar sus actividades laborales. La rehabilitación a largo plazo facilitará la recuperación de la movilidad de las articulaciones afectadas.



Figura 1. Tumor en brazo izquierdo previo a la cirugía de perfusión aislada hipertérmica.

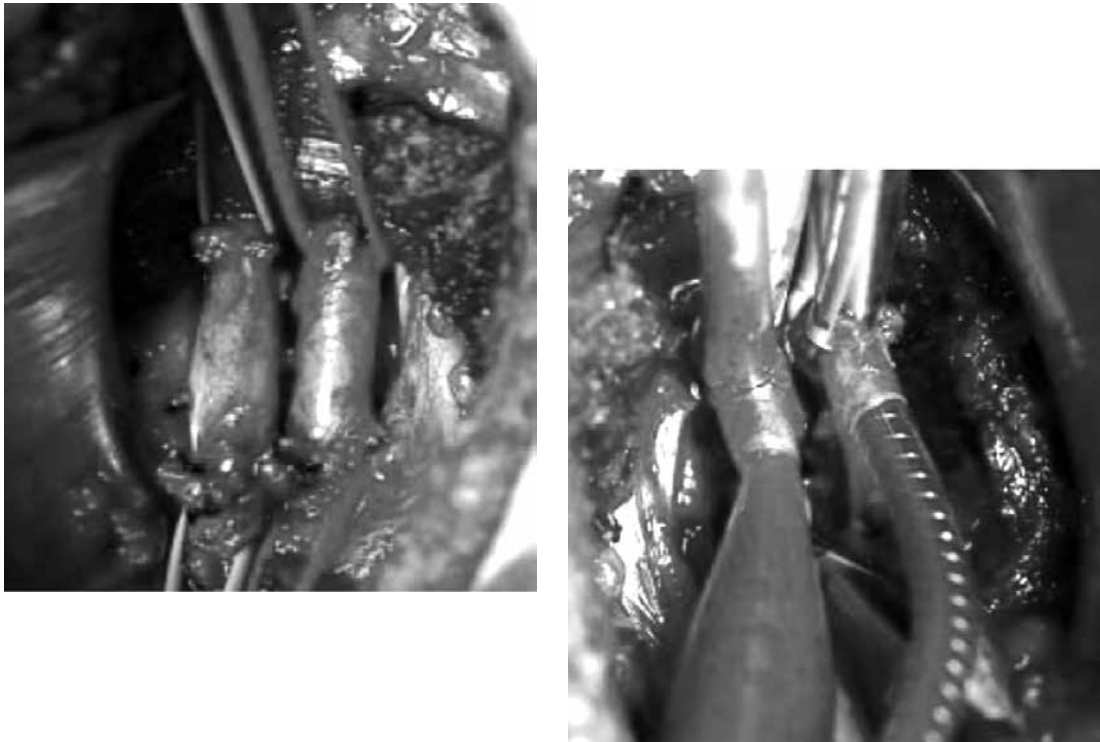


Figura 2 y 3. Disección y canulación de arteria y vena axilar.



Figura 4. Conexión a bomba de circulación extracorpórea.



Figura 5. Tumor residual resecado siete semanas después de la perfusión aislada.

Bibliografía

1. Rastrelli M, Campana LG, Valpione S, Tropea S, Zannon A, Rossi CR. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced limb soft tissue sarcoma: A 24-year single-centre experience. *Int J Hyperthermia* 2015;25:1-8.
2. Creech DG. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958;4:616-32.
3. Benckhuijsen C, Kroon BB, van Geel AN, et al. Regional perfusion treatment with melphalan for melanoma in a limb: an evaluation of drug kinetics. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:157-63.
4. Martínez-Saíd H, Herrera-Gómez A, Aguilar-Ponce JL, de la Garza-Salazar JG. Perfusión aislada de extremidad. Una alternativa a la amputación en tumores avanzados por melanoma, sarcomas y otros tumores irresecables de las extremidades. *Medica Sur* 2002;9(4):148-155.
5. Tavares-de la Paz A, Martínez-Saíd H, Vaca-Pérez E, Guerrero-Ramos MA, Esparza-Pérez H. Perfusión aislada de la extremidad en sarcomas irresecables de partes blandas: experiencia en el Bajío. *Gac Mex Oncol* 2013;12(2):73-80.
6. Smith HG, Hayes AJ. The role of regional chemotherapy in the management of extremity soft tissue malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(1):7-17.
7. Deroose JP, Burger JW, van Geel AN, den Bakker MA, de Jong JS, Eggermont AM, Verhoef C. Radiotherapy for soft tissue sarcomas after isolated limb perfusion and surgical resection: essential for local control in all patients? *Ann Surg Oncol* 2011;18(2):321-7.
8. Klaase JM, Kroon BB, van Geel AN, et al. Systemic leakage during isolated limb perfusion for melanoma. *Br J Surg* 1993;80:1124-1126.
9. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, van Geel AN, Eggermont AM: The palliative value of tumor necrosis factor alphabased isolated limb perfusion in patients with metastatic sarcoma and melanoma. *Cancer* 2006 Jan 1;106(1):156-62.