

Quimioterapia por perfusión en el melanoma maligno

Dr. JULIO CESAR PRIARIO *

DEFINICION

Quimioterapia por perfusión es toda aquella que utiliza los procedimientos de circulación extracorpórea en un segmento del organismo, evitando así la difusión de la droga antineoplásica al resto de la economía.

INTRODUCCION

Este procedimiento surgió como consecuencia de los trabajos de KLOPP (4), el que por vez primera comenzó la inyección de agentes quimioterápicos antineoplásicos por vía intraarterial.

Pero fue CREECH (2) quien en 1958 logró realizar por primera vez la perfusión por circulación extracorpórea, aislando la zona a perfundir. Este método fue practicado en los miembros superiores e inferiores, usando oxigenadores y bombas de circuito extracorpóreo para asegurar la oxigenación y la circulación de la sangre.

Subsiguientes trabajos del mismo autor y otros como: STEHLIN (10), ROCHLIN (8) y KREMENTZ (5), permitieron la realización del primer medio efectivo de administración de altas dosis de fármacos, sin que estos pudiesen afectar a órganos situados más allá del área perfundida.

Otro elemento digno de destacar, es el uso de hipertermia en el circuito de la perfusión, método ideado por CAVALIERE (1). La hipertermia sola o en asociación con agentes químicos antineoplásicos, como lo hace STEHLIN (9) se encuentra aún en etapas de investigación clínica.

Nosotros hemos presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el procedimiento que efectuamos en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" (6).

HIPOTESIS DEL EMPLEO DE LA PERFUSION CON CIRCULACION EXTRACORPOREA

La razón está en la amplia difusión del melanoma maligno a través de la vía linfática. La circulación extracorpórea en la perfusión tiene la pretensión de ser más universal que la cirugía en la esterilización de las lesiones.

* Prof. Adj. de Cirugía.

La cirugía extirpa toda el área enferma y las vecinas, pero si existen células a lo largo de los linfáticos, estas permanecerán en ese sitio. Mientras que la quimioterapia por perfusión pretende esterilizar aquellas células que están alojadas en la zona tumoral y las que están en tránsito por los linfáticos del miembro (12).

MATERIAL Y METODO

Este procedimiento ha sido usado casi exclusivamente en los melanomas malignos de los miembros, y en aquellos casos en que el tumor y sus posibles metástasis se encuentran localizadas en un área que puede ser abarcada por la perfusión. De ahí que este método quede descartado cuando hay metástasis precavaoárnicas, mediastinales o viscerales.

Es necesario que el estado del paciente sea aceptablemente bueno, confirmado esto por el estudio clínico y paraclínico, tales como los test de funcionalidad hepática, renal hematológicos, etc.

Tampoco es adecuado este método, para aquellos pacientes que presentan lesiones arterioescleróticas de los miembros.

TECNICA

Consiste en el aislamiento del miembro a perfundir por medio de un torniquete, el que tiene por finalidad evitar el pasaje de las sustancias químicas antineoplásicas a dosis muy elevadas al resto de la circulación (6, 11).

Se comienza el procedimiento descubriendo los vasos (arteria y vena) principales del miembro: los poplíteos para los tumores circunscriptos al pie y/o pierna, los femorales para los tumores extendidos un poco más arriba de la rodilla, finalmente los ilíacos si la difusión llega al muslo. Los vasos axilares son disecados para realizar la perfusión de los miembros superiores.

En aquellos casos en que los ganglios son clínicamente positivos se realiza en este mismo acto operatorio, la exéresis ganglionar correspondiente.

Una vez aislados los vasos, se hepariniza al paciente y se coloca el torniquete en la raíz del miembro. Se colocan luego sendas cánulas en la arteria y la vena, las que unida a la bomba de la circulación extracorpórea, permitirán la oxigenación e irrigación del miembro mientras dure la perfusión.

En el esquema adjunto (fig. 1) se puede ver que el aparato consta de dos bombas tipo Rollei que hacen circular la sangre. Una de ellas recoge la sangre venosa y la envía a un oxigenador de plástico descartable *. Otra bomba, también tipo Rollei, envía esta sangre ya oxigenada a la cánula conectada al sistema arterial. De esta manera la sangre venosa empujada por la primer bomba se

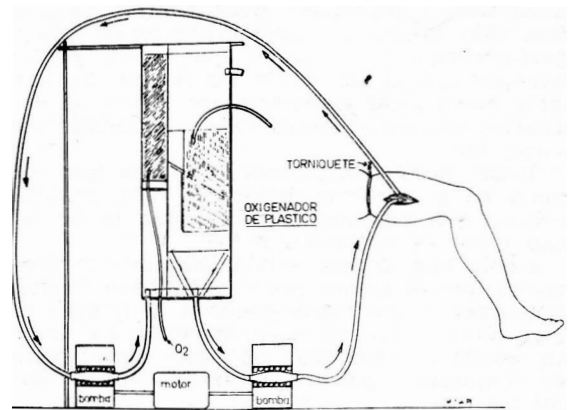


FIG. 1.— Esquema del sistema usado para la perfusión del miembro aislado.

oxigena en el "Pulmo-Pak" y luego se impulsa al miembro. El "Pulmo-Pak" tiene un dispositivo que permite el agregado, dentro de la sangre que pasa por él, de la sustancia que uno quiere inyectar. Antes de comenzar el procedimiento se inyecta papaverina a los efectos de relajar o ampliar por vasodilatación el sistema arteriolar. Cumplida esta etapa, se comienza a pasar la sustancia antineoplásica.

Nuestra experiencia se ha basado en el uso de la Fenil-Alanina-Mostaza (Melphalán) **, en dosis que oxilan entre los 50 y 100 mlgrs., y durante un lapso variable entre 45 y 60 minutos.

Todo este sistema es llenado con sangre de banco, y para evitar la acidosis, como consecuencia de que la sangre ha sido recogida en ACD, se le agrega una solución al tercio molar de tri-hidroxi-amino-metano (55 cc por cada volumen de sangre). ***

La perfusión se realiza durante una hora aproximadamente. Al cumplirse este lapso se efectúa un lavado del lecho vascular del miembro, retirándose la sangre portadora de la sustancia química antineoplásica. El siguiente paso es la reposición con sangre de banco.

En este momento corresponde retirar las cánulas y luego efectuar la sutura de la vena y la arteria con seda 5 ceros.

La acción de la heparina se contrarresta mediante el sulfato de protamina. Se termina quitando el torniquete compresor del miembro.

RESULTADOS

a) Modificaciones macroscópicas del tumor.

Después de la perfusión con Fenil-Alanina-Mostaza se opera una franca reducción del tamaño del tumor, debido a que la destrucción celular es muy importante.

b) Modificaciones histológicas del tumor.

Resulta de interés científico el estudio histológico antes y después de la perfusión. En el caso de los melanomas malignos es relativamente fácil hacerlo, ya que son tumores su-

* "Pulmo-Pak", Laboratorio Abbot (M. R.).

"Alkerán" Burroughs-Wellcome.

Amortiguador que corrige la acidosis de la sangre de banco.

periciales y accesibles. Buen número de ellos han sido estudiados mediante biopsias pre y post-perfusión, de manera que hemos podido apreciar con el Dr. J. De los Santos (3) cuadros histológicos característicos, donde se evidenció necrosis, atrofia celular, picnosis nuclear, etc.

Todas estas alteraciones celulares son mayores en la periferia del tumor y en aquellas células más pigmentadas, tal como lo ha hecho notar el citado autor (3).

Existe una imagen celular bastante característica que se conoce con el nombre de "célula fantasma" y que corresponde a la imagen de una célula vacía. Si bien la célula ha muerto, queda de ella algo así como un espectro, el "esqueleto" de lo que fue la célula neoplásica.

También los estudios histológicos seriados nos han mostrado que no todo el tumor es destruido por la sustancia química antineoplásica. Junto a los elementos celulares necróticos, permanecen células tumorales vivas, en forma de nidos, salpicados a lo largo y ancho del tumor.

c) Complicaciones.

No existió mortalidad operatoria atribuible a la perfusión.

Entre las complicaciones vinculadas a las alteraciones circulatorias del miembro perfundido, hemos tenido un caso de trombosis arterial post-operatoria. Fue tratada con fibrinolíticos y evolucionó sin gangrena y sin necesidad de amputaciones. Posteriormente este enfermo quedó con una insuficiencia circulatoria por obstrucción de la femoral superficial, lo que fue obviado con la colocación de un injerto en forma de puente femoropoplíteo.

Durante el acto operatorio tuvimos un caso de desgarro de arteria, debido a que la cánula metálica usada produjo una solución de continuidad en el punto de apoyo. Se resolvió mediante una sutura vascular.

Una complicación, esta sí frecuente, es el edema postoperatorio transitorio, el que se dio en un alto porcentaje.

Desde el punto de vista general es frecuente una discreta anemia y leucopenia, e incluso se registró un caso de anemia importante y otro de alopecia.

Como complicación de la herida quirúrgica hemos tenido hematomas, un caso de parálisis braquial (atribuible a la compresión de una raíz nerviosa por el torniquete axilar).

Debemos decir finalmente que en el postoperatorio inmediato se ve casi constantemente una rubefacción importante, a veces con petequias en toda la piel del miembro. Esto termina en una hiperpigmentación que puede persistir años, análoga a la hiperpigmentación que sucede al eritema solar.

CASUÍSTICA

Recibieron tratamiento combinado de quimioterapia por perfusión más cirugía, 20 pacientes de un total de 110 casos de melanoma maligno (7).

Evolución: Consideramos 2 grupos de enfermos: pacientes actualmente en seguimiento y los ya fallecidos.

1. Pacientes en seguimiento.

—Con hasta 5 años de evolución	6 casos
—Con más de 5 años de evolución	5 casos
Total	11 casos

(Estos pacientes son controlados periódicamente en Policlínica).

2. Fallecidos.

—Antes de los 3 años	7 casos
—Entre 3 y 5 años	2 casos
Total	9 casos

A propósito de este último cuadro debemos destacar que la sobrevida fue inversamente proporcional al estadio clínico del paciente en la primera consulta: A mayor avance de la enfermedad, menor sobrevida (7).

COMENTARIO

La acción del Melphalán sobre el melanoma maligno es muy pobre cuando se usa por vía sistémica. Usado mediante perfusión, entonces sí realiza una evidente destrucción del tumor, como se acaba de mostrar.

Es indiscutible que la alta concentración de la droga, ya que la usamos en dosis supraletales, es la razón por la cual el tumor puede ser destruido. Por otra parte, estas concentraciones de la droga en la sangre, no pueden ser obtenidas con el uso sistémico de la misma (6).

Otro hecho a recalcar es que cuando se usa esta droga en la forma indicada más arriba, cabe esperar que las células que están circulando por los linfáticos del miembro (12), o que estén acantonadas en algún territorio ganglionar abarcado por la perfusión pueden ser destruidas. De esta manera se obtiene una acción mucho más eficaz, por ser más universal, que aquella proporcionada por la cirugía o la radioterapia.

La circulación extracorpórea permite irrigar la totalidad del miembro, tanto en superficie como en profundidad, lo que no se logra con ningún otro procedimiento aislado o combinado. Incluso hay un autor, CAVALIERE (1), que ha usado la perfusión con sangre calentada a 43°, pensando lograr, de esta forma, una mayor eficacia en el procedimiento. Nosotros no tenemos experiencia a este respecto, pues nunca hemos efectuado perfusiones a más de 37°; no obstante, por la bibliografía, sabemos que con este procedimiento las complicaciones postoperatorias o postperfusión son importantes.

En cuanto a las alteraciones histológicas apreciadas en el seno del tumor, las vinculamos directamente a la acción de la droga, y creemos por lo tanto, que no se deben a modificaciones espontáneas del melanoma maligno.

Nos afirman en esta manera de pensar, los siguientes hechos:

a) Su aparición inmediata a la perfusión.

- b) Su casi constancia en todos nuestros casos.
- c) Su estrecha relación con las modificaciones macroscópicas del tumor.
- d) Su evidente diferencia con el estudio biopsico previo.

En nuestra casuística hemos podido observar con el Dr. J. De Los Santos (3) que las células más sensibles a la acción del quimioterápico son las pigmentadas, pudiéndose observar pocos días después de la perfusión, que el área tumoral está llena de macrófagos cargados de pigmentos melánicos.

Finalmente debemos recalcar lo analizado en el capítulo; resultados: *este procedimiento de perfusión con quimioterápicos NO LOGRA ERRADICAR TOTALMENTE AL TUMOR, siendo, por lo tanto, un procedimiento COADYUVANTE DE LA CIRUGIA.*

Creemos que la cirugía debe completar la acción del quimioterápico, mediante la extirpación de la lesión primaria y/o secundarias, más la disección ganglionar radical, en caso de ser los ganglios clínicamente positivos. Afirmamos esta conducta en el estudio de las piezas postperfusión, las que muestran la presencia de pequeños nidos celulares neoplásicos en el seno del tejido fibroso cicatrizal (6).

Creemos que la ventaja de este procedimiento está en evitar recidivas locales a lo largo del miembro, y obteniéndose más o menos los mismos resultados que cuando se efectuaban amplias amputaciones. *No hubo nunca en nuestra serie ningún caso de recidivas locales*, y todos los que evolucionaron hacia la muerte lo hicieron por metástasis regionales o sistémicas.

RESUMEN

Se describe el método de la perfusión en el miembro aislado con la Fenil-Alanina-Mostaza en el tratamiento de los melanomas malignos de los miembros, analizándose los resultados obtenidos en 20 procedimientos realizados.

Destacamos las modificaciones anatomopatológicas observadas, tales como: disminución en el tamaño del tumor, necrosis del mismo, lisis celulares, liberación de pigmentos melánicos, etc. La acción de la droga parece ser mayor en los tumores pigmentados que en los amelánicos. En ningún caso se logró la total desaparición del tumor, y, por lo tanto, se considera este procedimiento como coadyuvante de la cirugía.

RÉSUMÉ

Description de la méthode de perfusion, dans le membre isolé, avec la Phénil-Alanine-Moutarde dans le traitement des mélanomes malins des membres, et analyse des résultats obtenus dans 20 cas traités.

L'auteur souligne les modifications anatomopathologiques observées, à savoir diminution dans la dimension et nécrose de la tumeur, lyses cellulaires, libération de pigments mélaniques, etc. L'action du médicament semble être plus forte sur les tumeurs pigmentées que sur les tumeurs mélaniques. En aucun cas on n'a réussi

à faire disparaître la tumeur et par conséquent ce procédé ne peut être considéré que comme adjuvant à la chirurgie.

SUMMARY

A description is given of the perfusion method with Phenyl-Alanine-Mustard, in the treatment of malignant melanomas of the extremities. An analysis was made of the results obtained in 20 cases treated.

Attention was called to the anatomopathological modifications which were observed, such as, reduction in the size of tumor, necrosis of same, cell lysis, liberation of melanotic pigments, etc.

The effect of the drug appears to be more significant in pigmented than in amelanotic tumors. In no case was total disappearance of the tumor achieved and, consequently, this method is considered as complementary to surgery.

BIBLIOGRAFIA

1. CAVALIERE, R. y Col. Selective Heat Sensitivity of Cancer Cell. *Cancer*, 10: 1351, 1967.
2. CREECH, O (Jr.), RYAN, R. F. and KREMENTZ, E. T. Treatment of Melanoma by Isolation Perfusion Technique. *J.A.M.A.*, 169: 329, 1959.
3. DE LOS SANTOS, J., PRIARIO, J. C., GARDIOL, V. y Col. Estudio Histopatológico de los Melanomas Malignos de los Miembros Tratados por Perfusion con Alkerán. *Cong. Integrados de Cancerolog. San Pablo, Brasil*, 7: 13/9/1969.
- Rev. Latinoamer. Quimioterapia Antineoplásica. (En prensa).
4. KLOPP, C. T. y Col. Fractionated Regional Cancer Chemotherapy. *Cancer*, 10: 229, 1950.
5. KREMENTZ, E. T. y Col. Regional Perfusion for Tumors other than Melanoma. *Fifth National Cancer Conference*. Philadelphia, Lippincott. 1965, p. 533-541.
6. PRIARIO, J. C., D'AURIA, A., GARDIOL, V. y Col. Quimioterapia por Perfusion de los Melanomas Malignos de los Miembros. *Rev. Latinoamer. Quimioterapia Antineoplásica*, 4: 189, 1971.
7. PRIARIO, J. C., D'AURIA, A., BORGES, F. y Col. Evaluación del Tratamiento del Melanoma Maligno. A propósito de 110 observaciones. *Cir. Urug.*, 43: 124, 1973.
8. ROCHLIN, D. y Col. Isolation Perfusion: Evaluation of 249 Cases. *Surgery*, 56: 834, 1964.
9. STEHLIN, J. S. Jr. y Cil. Hyperthermic Perfusion with Chemotherapy for Cancer of the Extremities. *Surg. Gynec. Obstet.*, 129: 305, 1969.
10. STEHLIN, J. S. (Jr.), CLARK, R. L. (Jr.), SMITH, J. L. (Jr.) and WHITE, E. S. Malignant Melanoma of Extremities: Experiences with conventional therapy a new Surgical and Chemotherapeutic Approach with Regional Perfusion. *Cancer*, 13: 55, 1960.
11. STEHLIN, J. S. (Jr.), CLARK, R. L. (Jr.), WHITE, E. C., HEALEY, J. E. (Jr.), DEWEY, W. C. and BEERSTECHER, S. The Leakage Factor in Regional Perfusion with Chemotherapeutic Agents. *Arch. Surg.*, 80: 934, 1960.
12. STEHLIN, J. S. (Jr.), SMITH, J. L. (Jr.), JING, B. and SHERRIN, D. Melanomas of the Extremities Complicated by in-Transit Metastases. *Surg. Gynec. Obstet.*, 122: 3, 1966.