Gaceta Mexicana de Oncologia. 2017;16(5):269-277

Check for updates

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.gamo-smeo.com
PERMANYER

ARTÍCULO ORIGINAL

Perfusión aislada de extremidades en sarcomas: experiencia con melfalán como agente único quimioterapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia

Carlos Alfonso Duarte[1,*], Andrés Felipe Rojas[2], Javier Ángel[3], Sandra Díaz[3], Óscar García[3], Mauricio García[3], Carlos Lehman[3] y Ricardo Sánchez[4]

[1]Coordinador del Grupo Cirugía Oncológica; [2]Fellow del Grupo Cirugía Oncológica; [3]Grupo de Mama y Tejidos Blandos; [4]Grupo Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Recibido el 8 de junio de 2017; aceptado el 9 de septiembre de 2017
Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVES
Sarcoma de tejidos blandos;
Perfusión aislada de extremidades;
Melfalán;
Respuesta terapéutica;
Mortalidad;
Salvamento de extremidad

KEYWORDS
Soft tissue sarcoma;
Isolated limb perfusion;

Resumen **Objetivo:** Describir la experiencia presentada en la implementación de la técnica de perfusión aislada de extremidades (PAE) con el uso de melfalán en pacientes con sarcoma de tejidos blandos (STB), entre los años 2007 y 2012. **Metodología:** Se realizó un estudio prospectivo tipo serie de casos de los pacientes con diagnóstico de STB llevados a PAE por el Servicio de Seno y Tejidos Blandos en el Instituto Nacional de Salud, Bogotá (Colombia) entre 2007 y 2012. Se realizó análisis descriptivo de la información, en el que las variables cualitativas se presentaron en frecuencias y proporciones, y las variables cuantitativas, en mediana y rangos intercuartílicos (RIQ) debido a su distribución no normal. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 52 pacientes con una mediana de 53 años (RIQ = 37-66). La respuesta al tratamiento, de acuerdo a la escala RECIST, fue parcial en el 45.83% y de progresión en el 39.5%. El tratamiento definitivo quirúrgico fue realizado en el 83.3% (40 pacientes). El porcentaje de salvamento global fue del 45%. La mortalidad secundaria fue del 21.57% (11 pacientes), y la supervivencia libre de enfermedad, del 50.98% (26 pacientes). **Conclusiones:** La PAE es una alternativa exitosa a la amputación; sin embargo, en nuestra serie se encontró una tasa de salvamento baja en comparación con otros centros donde se utiliza la terapia neoadyuvante combinada con el factor de necrosis tumoral (TNF). Se considera conveniente la realización de estudios prospectivos con metodologías robustas en los que se emplee esta combinación, para evaluar la tasa de respuesta en la población colombiana y dar una mejor respuesta a los pacientes con esta enfermedad. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract **Objective:** Describe the experience in implementing the technique of isolated limb perfusion with the use of melphalan in patients with soft tissue sarcoma (STS), between 2007 and 2012. **Methodology:** A case series of patients diagnosed with STS and standing tumors and/or cutaneous annex carried by isolated limb perfusion Service Breast and Soft Tissues in the IInstituto Nacional de Salud in Bogotá-Colombia from 2007 to 2012. Descriptive analysis of informa-

© Permanyer México 2017
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación.

*E-mail para correspondencia: duarte10.carlos@gmail.com (C.A. Duarte)

doi: 10.24875/j.gamo.M17000083
1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Melphalan;
Therapeutic response;
Mortality;
Limb salvage

tion was made. Qualitative variables were presented in frequencies and proportions and quantitative variables median and interquartile ranges (IQR) was made due to non-normal distribution. **Results:** They were included in the study 52 patients with a median of 53 (IQR = 37-66) years, treatment response according to RECIST scale was partial in 45.83% and 39.5% progression. The definitive surgical treatment was performed in 83.3% (40). The percentage of overall saving was 45%. Secondary mortality was at present in 21.57% (11) and the free disease-free survival was 50.98% (26). **Conclusions:** Isolated limb perfusion is a successful alternative to amputation, but in our series a low saving rate was found comparing other centers where combination therapy is used with tumor necrosis factor. It is considered advisable to carry out prospective studies with robust methodologies where this combination is used to evaluate the response rate in the Colombian population and better respond to patients with this disease.

INTRODUCCIÓN

Los STB comprenden un grupo heterogéneo de tumores mesenquimales que representa alrededor del 1% de las neoplasias a nivel mundial[1]. Son enfermedades poco frecuentes, pero que confieren una alta carga de la enfermedad, por presentarse en un alto porcentaje en personas activas laboralmente. Según el anuario estadístico del año 2009 del Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Bogotá (Colombia), se presentaron 114 nuevos casos de STB, lo que representa un 2.1%, del total de nuevos casos oncológicos de esta institución[2].

Los STB se pueden presentar en cualquier región anatómica del cuerpo, comprometiendo las extremidades hasta en un 60%. Se presentan como una masa indolora, de crecimiento progresivo, que no limita la función de la extremidad comprometida; es común que se presente una demora en su diagnóstico, lo que lleva a un crecimiento considerable antes del diagnóstico, lo cual dificulta su tratamiento, ya que pueden requerirse cirugías extensas y hasta en el 5-10% de los pacientes la amputación de la extremidad, con graves consecuencias funcionales, psicológicas y laborales[3,4].

Las opciones de tratamiento son múltiples. Con lesiones < 5 cm, superficiales y localizadas, la mejor opción disponible es la resección quirúrgica, pero falla cuando los intervalos de periodos con las nuevas lesiones son cortos, cuando las lesiones son numerosas, de gran tamaño o comprometen un gran porcentaje de la extremidad[5,6]. Las terapias combinadas, como la radioterapia y la quimioterapia neoadyuvantes, incrementan la resecabilidad de las lesiones y, con ello el salvamento de la extremidad. Una posibilidad de tratamiento, junto a estas terapias neoadyuvantes, que ha teniendo auge en los últimos años es la PAE. Varias instituciones a nivel mundial han utilizado la técnica de perfusión como una alternativa segura para evitar la amputación de la extremidad afectada[7,8]. Este procedimiento se basa en una forma de quimioterapia intraarterial que consiste en la administración de un agente quimioterápico a altas dosis, después de un aislamiento vascular del miembro comprometido por el tumor, mediante el uso de circulación extracorpórea[9]. Se utiliza en extremidades comprometidas con tumores malignos, las cuales tienen indicación de amputación, disminuyendo así la toxicidad sistémica relacionada con la administración del citostático[1]. Esta terapia permite reducir el tamaño de la lesión y preservar la extremidad.

El INC es un centro de remisión a escala nacional que recibe un número importante de pacientes con enfermedades de tumores de tejidos blandos. El objetivo de este estudio consiste en describir la experiencia presentada en la implementación de la técnica de PAE entre los años 2007 y 2012, y así conocer los desenlaces clínicos de los pacientes sometidos a esta nueva técnica, y poder conocer los resultados de una nueva alternativa terapéutica en nuestro medio, para los pacientes con tumores irresecables de las extremidades.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio prospectivo tipo serie de casos de los pacientes con diagnóstico de STB llevados a PAE por el Servicio de Seno y Tejidos Blandos en el INC desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2012.

En este lapso de tiempo se registraron 600 pacientes en el registro estadístico del Servicio de Seno y Tejidos Blandos con diagnóstico de sarcoma de extremidades. Se seleccionaron aquellos pacientes que contaban con indicación de amputación de acuerdo a criterios clínicos y/o imaginológicos, y se incluyeron 52 pacientes para el estudio. Luego fueron presentados en una junta quirúrgica, conformada por oncólogos clínicos, cirujanos oncólogos de tejidos blandos, radioterapeutas y dermatólogos oncólogos, y tras la discusión de cada caso, se programó a PAE a los pacientes con indicación (Fig. 1). Dentro de los criterios para PAE se encuentra el compromiso masivo de un compartimiento que involucra estructuras vasculonerviosas de las extremidades, incluyendo la membrana interósea. El seguimiento de los pacientes llevados a PAE se realizó de forma semanal. A los dos meses del postoperatorio se realizó una evaluación clínica e imaginológica para definir el tipo de cirugía.

Se analizaron los datos demográficos, la respuesta a la perfusión aislada y las complicaciones presentadas. Los estudios histopatológicos se realizaron en el INC y el reporte entregado de acuerdo a los protocolos institucionales. El tamaño de las lesiones fue medido por métodos imaginológicos. Las complicaciones de los pacientes sometidos a PAE fueron divididas en dos grupos: sistémicas y locales, clasificadas de acuerdo a la escala de Wieberdink[10], diseñada específicamente para evaluar la perfusión aislada. La respuesta al tratamiento se evaluó según la escala RECIST 1 para respuesta a tratamientos en tumores sólidos[11].

Descripción del procedimiento quirúrgico

La cirugía se realiza bajo anestesia general, con monitoria invasiva por parte del Servicio de Anestesia, Catéter Venoso Central y Línea Arterial. El nivel de la exploración vascular depende de la localización del tumor primario. En el miembro superior los posibles abordajes son el axilar y el humeral, y en el miembro inferior pueden ser ilíacos, femoral proximal, femoral distal y poplíteo. Se disecan los vasos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

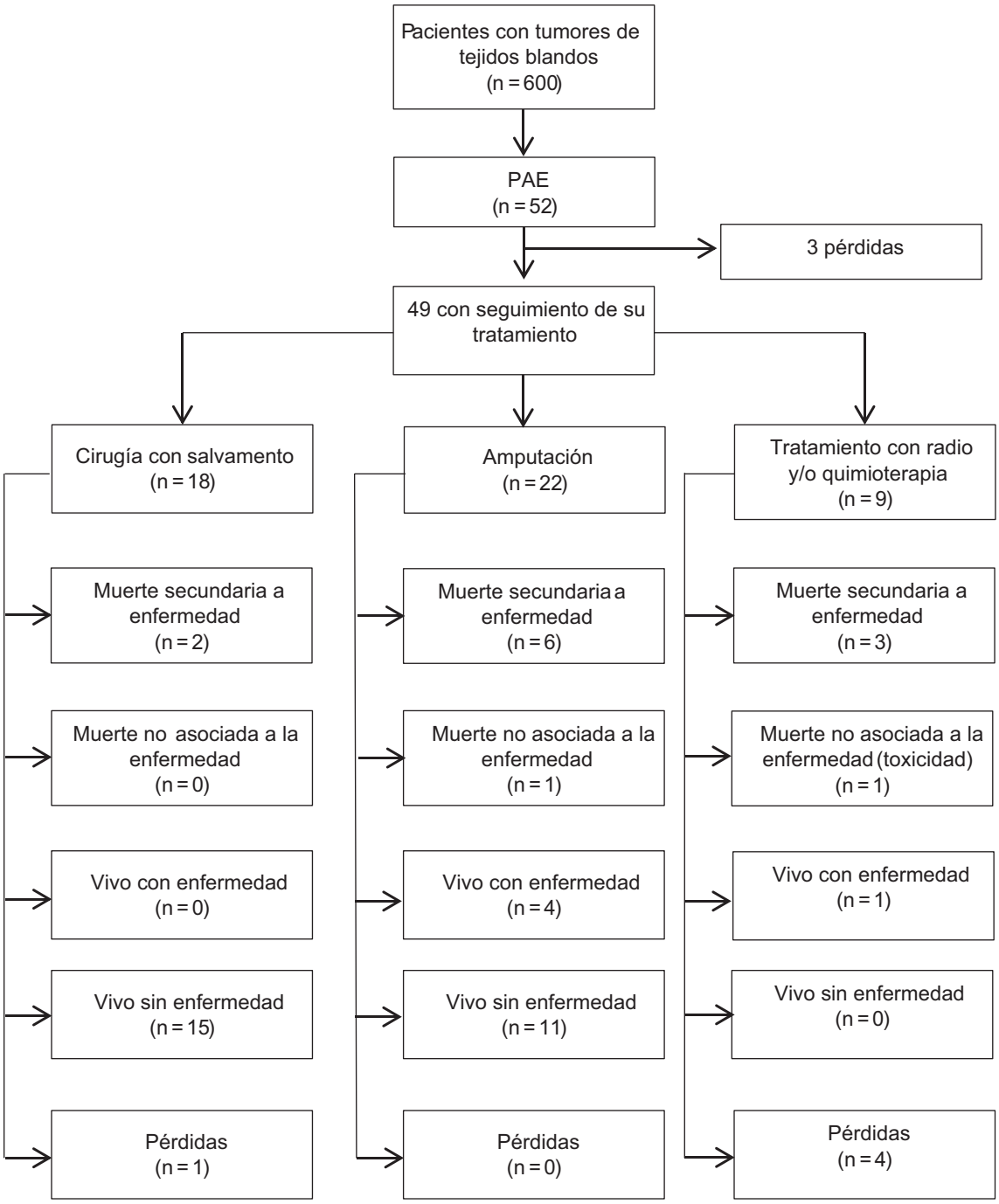

Figura 1. Flujograma de seguimiento de pacientes de la cohorte.

en un trayecto de 5 cm ligando todas sus colaterales. La arteriotomía y la venotomía se hacen de forma transversa para disminuir el riesgo de estenosis. La arteria y la vena se conectan, mediante cánulas, a un circuito de circulación extracorpórea que incluye un oxigenador y un calentador; el sistema se debe mantener a 39 °C. El aislamiento de la extremidad se efectúa con un torniquete neumático, a una presión de 250 mmHg o, cuando su localización no lo permita, con un torniquete de Rubber.

Inicialmente se inyectan en el circuito general pirofosfatos, los cuales tienen como objetivo sensibilizar los glóbulos rojos al tecnecio 99 que se infundirá posteriormente. Con una gamma sonda portátil colocada en la región precordial se descarta la presencia de fugas hacia la circulación general. A continuación se administra melfalán en una dosis de 10 mg/lt de extremidad perfundida para lesiones de miembro inferior, y de 13 mg/lt para miembro superior. La perfusión se realiza durante 60 min. Luego se lava el sistema para eliminar el medicamento. Se retiran las cánulas y se suturan la arteria y la vena. Finalmente, el paciente es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización (Fig. 2).

Consideraciones éticas

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del INC, y se apegó a la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio

© Permanyer México 2017 Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación.

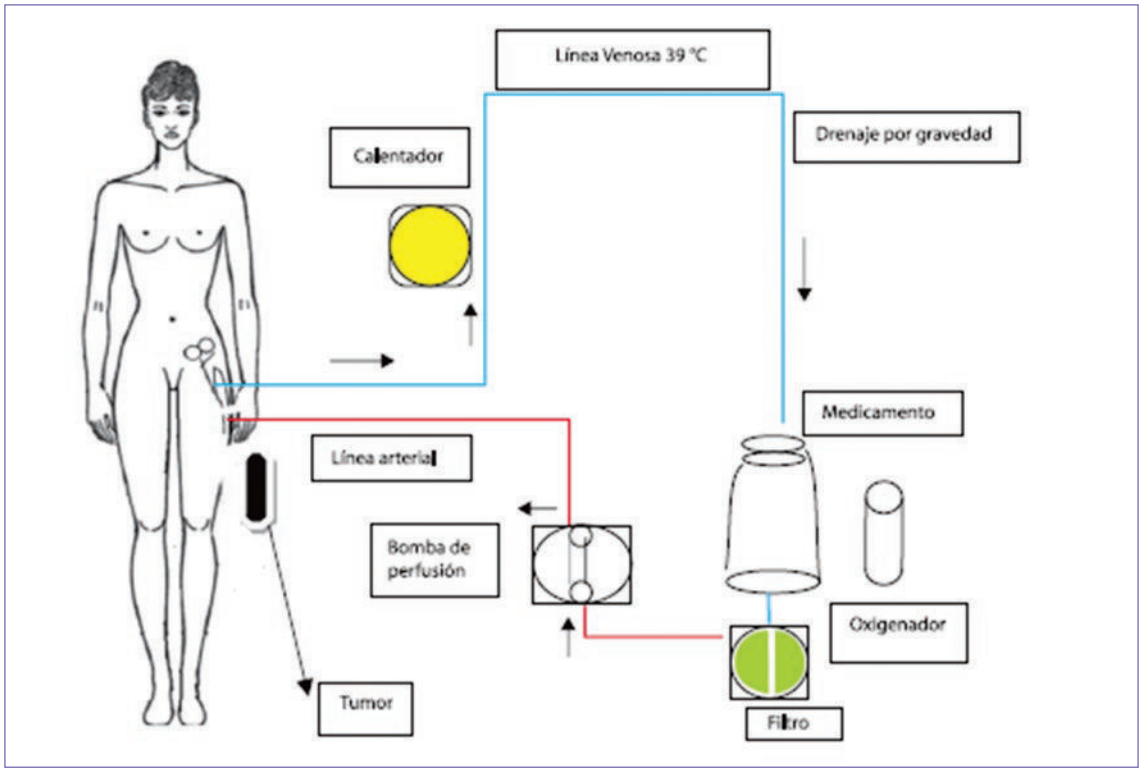

Figura 2. Esquema del proceso de perfusión[20].

de Salud de Colombia, por la cual se rigen las normas de investigación en seres humanos en Colombia. Los investigadores respetaron los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

Los datos se recolectaron en el *software* Excel, versión 2010®, y fueron extrapolados para análisis estadístico al *software* Stata V10®. Se realizó un análisis descriptivo de la información en el que las variables cualitativas se presentaron en frecuencias y proporciones, y las variables cuantitativas, en mediana y RIQ, de acuerdo a los resultados de la prueba Shapiro-Wilk.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 52 pacientes, cuyas características demográficas y clínicas se resumen en la tabla 1. Los participantes contaron con una mediana de 53 años (RIQ = 37-66) en el momento de la realización de la PAE, mínima de 19 y máxima de 81 años, y con una mediana de tiempo de evolución de 8 meses (RIQ = 6-12), mínimo 1 mes y máximo 60 meses. El 51.92% de los pacientes (27) pertenecían al sexo femenino. Todos los pacientes refirieron síntomas de masa y el 55-57% refirió dolor de la extremidad afectada (Fig. 3). En el análisis histopatológico, el subtipo más frecuente fue el sarcoma sinovial, en el 28.85% de los pacientes (15), seguido del sarcoma pleomórfico indiferenciado en el 23.08% (12 pacientes), todos de alto grado. Las localizaciones más comunes fueron la extremidad izquierda (51.92%) y el muslo (32.69%). El tamaño caudal de la masa se reportó entre 15 y 300 mm, con una mediana de 113 mm (RIQ = 60-154); el tamaño anteroposterior se reportó entre 10 y 250 mm, con una mediana de 80 (RIQ = 50-117) mm; el tamaño medial se reportó entre 10 y 170 mm, con una mediana de 60 mm (RIQ = 40-83). La mayoría de los tumores se encontraban a nivel profundo, y el 11.54% (6 casos) presentaron metástasis, la más frecuente a pulmón.

En cuanto a las características de la PAE, la mediana de tiempo quirúrgico estuvo en 210 min (RIQ = 160-280), con un tiempo mínimo de 30 y un máximo de 450 min, y el tiempo de perfusión presentó una mediana de 60 min (RIQ = 60-60), con un mínimo de 20 y un máximo de 80 min. Se presentó falla operatoria en el 23.5% de los pacientes (12), siendo la principal causa la fuga del agente quimioterapéutico.

En el periodo postoperatorio, de acuerdo a la clasificación de Wieberdink, se encontró toxicidad tipo I en el 80.85% de los casos, complicaciones tempranas en el 11.54% (6 casos) y complicaciones sistémicas posquirúrgicas en el 17.29% (4 pacientes). Otras características del procedimiento de PAE se presentan en la tabla 2. El tiempo entre la PAE y el tratamiento definitivo estuvo entre 0 y 13 meses, con una mediana de 3 meses (RIQ = 2-4).

La respuesta al tratamiento de acuerdo a la escala RECIST fue parcial en el 45.83% de los pacientes (22), de progresión en el 39.5% (19), estable en el 12.5% (6) y completa en el 2.08% (un único paciente). El tratamiento definitivo quirúrgico fue realizado en el 83.3% de los pacientes (40 en total), pues dos rechazaron la cirugía, dos más recibieron quimioterapia y radioterapia, y otros dos recibieron otro tipo de tratamiento. El porcentaje de salvamento global fue del 45% (18/40). Las características histopatológicas de los tumores resecados muestran que el 7.5% presentaron bordes positivos, con un porcentaje de necrosis ≥ 10% en el

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

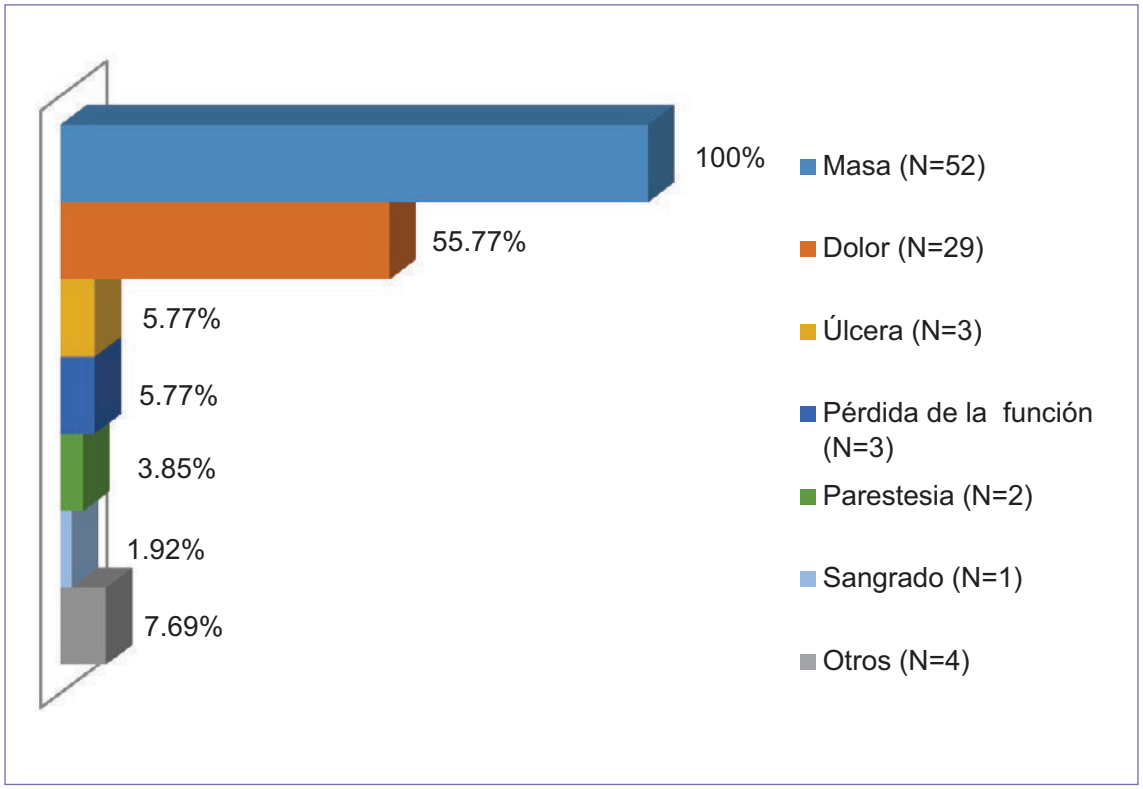

Figura 3. Distribución porcentual de síntomas referidos por los pacientes secundarios a STB.

66.7% de las muestras. El tamaño tumoral cefalocaudal de la masa se reportó entre 5 y 480 mm, con una mediana de 110 mm (RIQ = 60-200); el tamaño tumoral anteroposterior se reportó entre 5 y 440 mm, con una mediana de 90 mm (RIQ = 50-170); el tamaño tumoral lateromedial se reportó entre 2 y 300 mm, con una mediana de 60 mm (RIQ = 30-90). En el grupo de pacientes perfundidos, recibieron terapias iniciales previos a la PAE con quimioterapia un 60.8% (15 pacientes), radioterapia en el 17.49% de los casos (4 en total), y radio y quimioterapia en el 17.39% (4 casos). El 98% de los pacientes presentaban tumores de alto grado (lll).

La mortalidad secundaria a la enfermedad oncológica fue del 21.57% (11 casos), y la supervivencia libre de enfermedad, del 50.98% (26 pacientes). Se presentaron pérdidas en el 11.76% (6 pacientes) (Fig. 4), de los cuales tres habían presentado respuesta parcial al tratamiento; dos, respuesta estable, y uno, progresión.

Al comparar los pacientes que tuvieron salvamento de la extremidad con aquéllos en quienes se realizó amputación, encontramos que fue más común el salvamento en el sexo femenino (72.2 vs. 54.5%), con una edad menor (mediana de 42.6 vs. 54.7); de acuerdo al tipo de sarcoma, aquéllos con amputación fue mayor el tipo pleomórfico indiferenciado (36.6%), mientras que en aquéllos con salvamento fue de tipo sinovial (44.4%). De acuerdo a la localización, en aquéllos con cirugía de salvamento el 50% de las lesiones se localizaron en la pierna, y en aquéllos con amputación, el 36.6% se localizaron en el muslo. De los pacientes con amputación, un 13.9% presentó compromiso metastásico. En aquéllos con cirugía de salvamento, la mediana de tiempo de evolución fue de ocho meses, y de seis en aquéllos con amputación. En los pacientes con amputación fue mayor la mortalidad secundaria a la enfermedad (27.2 vs. 11.1%), y en aquéllos con salvamento fue mayor el porcentaje de pacientes vivos sin enfermedad (83.3 vs. 50%).

DISCUSIÓN

La PEA fue descrita por Creech, et al. en 1958, y desde entonces el melfalán ha sido el fármaco citostático más utilizado en pacientes con melanoma metastásico[12]. En contraste con las altas tasas de respuesta en pacientes con melanoma, los resultados en los pacientes con STB fueron menos alentadores[13,14]. La introducción del TNF en la PEA por Lienard, et al.[15] mejoró drásticamente los desenlaces en cuatro pacientes con STB en extremidades en estadio avanzado, con lo que se lograron respuestas objetivas del 87% y un salvamento del miembro en el 84% de los pacientes[16].

En el INC, en 2007 se implementa la técnica de PAE para pacientes con STB y melanoma con metástasis en tránsito que no son candidatos a otro tratamiento diferente de la amputación, con el fin de salvar la extremidad. Entre los años 1998 y 2008, en esta institución se llevaron a cabo 80 amputaciones mayores por el Servicio de Seno y Tejidos Blandos en el INC, en pacientes con diagnóstico de STB y tumores de piel, correspondiendo al 72.5% de las amputaciones a pacientes con STB[17]. Luego, entre los años 2007 y 2008, 13 pacientes con diagnóstico de sarcomas y metástasis en tránsito de melanoma fueron llevados a PAE, con reportes de salvamento de la extremidad del 76%, resultados similares a lo reportado en la literatura médica, aunque en ese estudio se incluyeron pacientes con melanoma, en quienes el manejo sólo con melfalán es más efectivo[18,19].

En esta nueva serie llegamos a lograr 40 intervenciones, incluyendo sólo pacientes con STB, obteniendo un

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Variables clínicas	Clasificación	n	%
Sexo (n = 52)	Masculino	25	48.08
	Femenino	27	51.92
Tipo de sarcoma (n = 52)	Sinovial	15	28.85
	Pleomórfico indiferenciado	12	23.08
	Liposarcoma	6	11.54
	Vaina neural	6	11.54
	Leiomiosarcoma	5	9.62
	Mixofibrosarcoma	3	5.77
	Rabdomiosarcoma	1	1.92
	Células claras	1	1.92
	Condrosarcoma	1	1.92
	Epiteloide	1	1.92
	PNET	1	1.92
Lateralidad (n = 52)	Derecho	25	48.08
	Izquierdo	27	51.92
Localización (n = 52)	Antebrazo	9	17.31
	Brazo	5	9.62
	Mano	2	3.85
	Muslo	17	32.69
	Pie	1	1.92
	Pierna	18	34.62
Compromiso (n = 51)	Tercio distal	20	39.22
	Tercio medio	21	41.18
	Tercio proximal	10	19.61
Profundidad (n = 52)	Profundo	50	96.15
	Superficial	2	3.82
Compromiso ganglionar (n = 52)	No	46	88.46
	Sí	6	11.54
Compromiso de metástasis (n = 52)	No	46	88.46
	Sí	6	11.54
Sitio de metástasis (n = 6)	Ganglio axilar	1	1.92
	Ganglio axilar y cuello	1	1.92
	Pulmón	4	7.69
Tratamiento previo (n = 52)	Cirugía	22	42.31
	Radioterapia	9	17.31
	Quimioterapia	8	15.38
	Radioterapia y quimioterapia	3	5.77
	Perfusión aislada	1	1.92

PNET: *Primitive neuroectodermal tumor*

porcentaje de salvamento de la extremidad del 45%, muy por debajo de lo reportado en otras series. Se han estipulado varios motivos por los cual se presentan estas tasas bajas de salvamento, entre los que se encuentran: ser un centro de cuarto nivel donde se atiende a pacientes con cáncer remitidos de múltiples áreas geográficas del país, correspondiendo la mayoría a personas de bajos recursos económicos y educativos, con dificultades para lograr citas o baja percepción de salud. Tales condiciones particulares condicionan que la población de pacientes oncológicos manejados en esta institución se presente, en su mayoría, con tumores en estadios avanzados[20]. Es de importancia mencionar que la razón por la cual se utiliza sólo melfalán es por la falta de disponibilidad del TNF-α en Colombia.

Otro motivo, y uno de los que mayor peso cuenta, es que en nuestra institución se utiliza el melfalán como único medio de terapia antineoplásica en perfusión, mientras que en otras instituciones, como se había presentado anteriormente, el uso combinado con TNF-α atribuye la alta tasa de éxito[21]. Actualmente en muchos centros se utiliza como tratamiento neoadyuvante en la PAE la combinación de estos dos medicamentos, con respuestas óptimas, como lo evidencia la revisión sistemática realizada por Bhangu[22], en la que se incluyeron 18 estudios en los cuales se informó el resultado de PAE en STB localmente avanzados, y en donde la combinación de melfalán y TNF-α fue el tratamiento neoadyuvante más utilizado. El 22% de los casos logró una respuesta completa del tumor (216/964, 15 estudios), con una tasa de respuesta global del 72% (660/911, 15 estudios). En la mediana de seguimiento de tiempos (11 y 125 meses), la tasa de salvamento de la extremidad fue del 81% en los pacientes que de otro modo habrían sido sometidos a la amputación.

Eggermont, et al. mostraron resultados convincentes de un estudio multicéntrico en el que participaron 186 pacientes, lo que dio lugar a que el TNF fuera aprobado y registrado en Europa en 1999 para el tratamiento de sarcomas[23]. En dicho estudio, participaron ocho centros. El resultado final

© Permanyer México 2017 Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación.

Tabla 2. Características del procedimiento de PAE

Variables del procedimiento	Clasificación	n	(%)
Fallo de la perfusión (n = 51)	No	39	76.47
	Sí	12	23.53
Complicaciones en la perfusión (n = 52)	Ninguna	40	76.92
	Fuga del agente quimioterapéutico	8	15.38
	Fallo en la canulación	3	5.77
	Sangrado/Inestabilidad hemodinámica	1	1.92
Toxicidad por perfusión* (n = 47)	I	38	80.85
	II	7	14.89
	III	2	4.25
	IV	0	0
	V	0	0
Complicaciones posquirúrgicas tempranas (n = 52)	No	46	88.46
	Sí	6	11.54
Tipo de complicación posquirúrgica temprana (n = 6)	ACV	1	1.92
	ISO profunda	1	1.92
	Neumonía nosocomial	1	1.92
	Sangrado	1	1.92
	TEP	1	1.92
	Trombosis arterial	1	1.92
Complicaciones posquirúrgicas sistémicas (n = 52)	No	48	82.31
	Sí	4	17.29
Tipo de complicación posquirúrgica sistémica (n = 4)	Hematoxicidad	2	3.85
	Hepatoxicidad	1	1.92
	Otras	1	1.92

*Clasificación de Wieberdink: toxicidad local para perfusión aislada.
ACV: Accidente cerebro vascular. ISO: Infección de sitio operatorio. TEP: Tromboembolismo pulmonar.

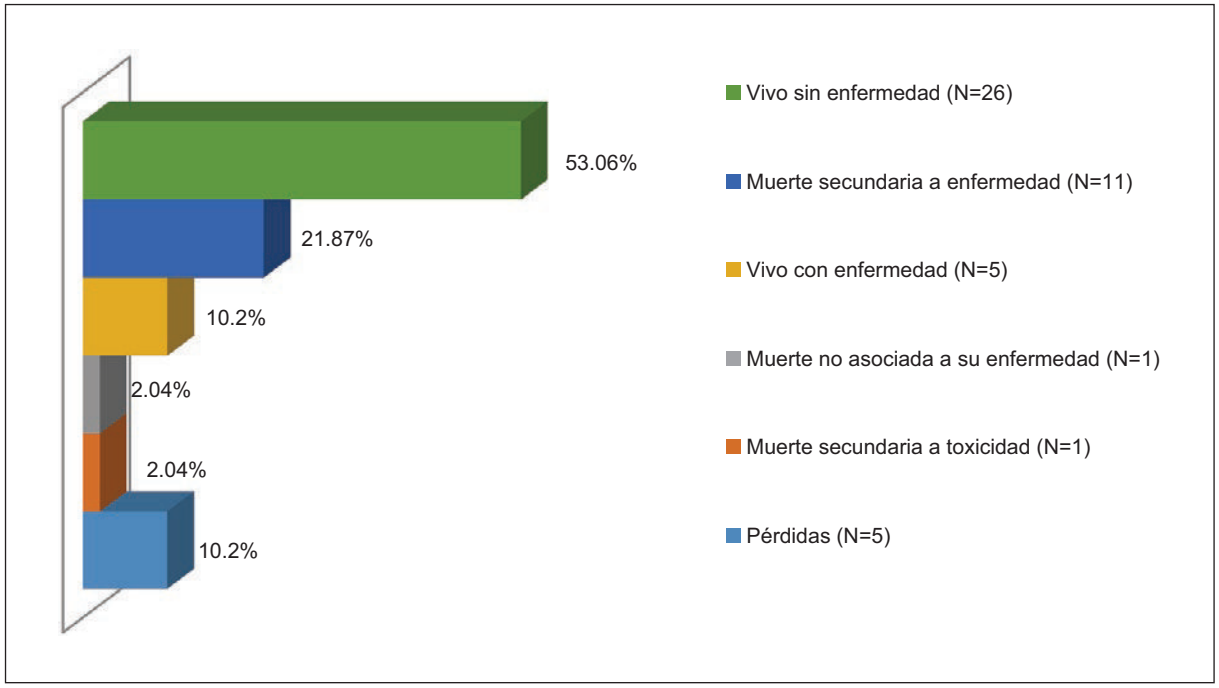

Figura 4. Distribución porcentual de resultados del procedimiento quirúrgico.

fue definido por la respuesta clínica y patológica: 29% completa (54 casos), 53% respuesta parcial (99), 16% sin cambios (29) y un 2% de progresión de la enfermedad (4 pacientes). Con una mediana de seguimiento de casi dos años (22 meses; rango: 6-58 meses), el salvamento de la extremidad se logró en el 82%. La toxicidad regional fue limitada, y la toxicidad sistémica, mínima-moderada, de fácil manejo y sin muertes tóxicas.

Otra revisión sistemática realizada por Moreno-Ramírez, et al.[24] incluyó un total de 20 estudios, de 43 estudios elegibles, y en ella se incluyó el análisis de 1,392 perfusiones practicadas en pacientes con STB cuya alterna-

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

tiva terapéutica era la amputación. El diseño predominante de los estudios fue la serie de casos (n = 15; 75%), seguido por estudios de cohortes (n = 2; 10%), cuasiexperimentales (n = 2; 10%) y un estudio controlado aleatorizado (5%). El tratamiento de quimioterapia perfundida en los estudios sobre STB ha sido en su gran mayoría el esquema combinado de melfalán-TNF (n = 13 estudios; 65.00%), con un estudio con melfalán sólo (5.00%) y otros tres con otras combinaciones de quimioterápicos (15.00%). La tasa de amputaciones evitadas como desenlace principal o secundario fue analizada en el 93.75% de los estudios seleccionados. Con un total de 972 perfusiones analizadas con este fin, la mediana de la tasa de amputaciones evitadas fue del 82.00% (rango: 73.00-92.30%). Este predominio de estudios con melfalán-TNF se relaciona con la mejoría significativa de los resultados de la PAE en STB después de la introducción del TNF[25].

La toxicidad del procedimiento fue local, en el 80.5% como grado I y en el 14.5% como grado II. Estudios en los que se han utilizado melfalán y TNF-α han reportado estas complicaciones grado I y II entre el 24 y 100%[26-28]. Esto implica generalmente el eritema y el edema leve de la extremidad. Edema más grave y formación de ampollas en la piel, o deterioro funcional grado lII, se han reportado en el 1-19% de los pacientes, mientras que en nuestra serie estuvo presente en el 4.2%. Los grados I-III se presentan en el postoperatorio inmediato de la PAE y se resuelven en la mayoría de los pacientes en cuestión de semanas o meses después del tratamiento. El compromiso de los tejidos blandos y la morbilidad severa neurotóxica (grado IV) se presentan sólo en un pequeño número de pacientes (0-2%).

Al observar las características de los pacientes, de acuerdo al desenlace, encontramos que en los pacientes con salvamento de la extremidad el sexo femenino, tener una menor edad, el tipo histológico sinovial y menor tamaño de la lesión (mediana de tamaño caudal: 65 vs. 170 mm; tamaño anteroposterior: 52.5 vs. 115 mm; tamaño medial, 32.5 vs. 90 mm) estuvieron más frecuentes en este grupo de pacientes, así como un mejor desenlace de sobrevida, como se ha descrito en otras series[29-32].

Otras combinaciones que han mostrado resultados alentadores es la de melfalán y actinomicina D, con tasa de respuesta global del 73% (tipo: respuesta completa, 33%; respuesta parcial, 40%), mostrando tasas de complicaciones considerables[33]. Por otro lado, no se debe utilizar la actinomicina D junto con el TNF debido a la toxicidad en los tejidos normales[34].

La PEA con sólo quimioterapia no es tan eficaz como la PEA con quimioterapia y TNF-α[35]. El TNF-α tiene tanto un efecto temprano como tardío, potencializando la captación selectiva del melfalán por parte del tumor unas 3-6 veces durante la perfusión y logrando la destrucción selectiva de la vasculatura tumoral. Nuestros resultados demuestran una tasa de salvamento relativamente baja con respecto a lo reportado cuando se utiliza en combinación melfalán y TNF[22-24,30,36]. La PAE con TNF es un tratamiento seguro y eficaz de bioquimioterapia en el manejo de pacientes con sarcoma de partes blandas localmente avanzado de las extremidades; sin embargo, en la literatura médica existe una deficiencia con respecto a estudios comparativos que muestren la efectividad de esta combinación. Es por ello que se hace necesaria la realización de estudios con otras metodologías que incluyan la molécula de TNF adicional al tratamiento establecido, y evalúen el tipo de respuesta, el tiempo libre de enfermedad, la supervivencia global y las escalas de calidad de vida para los pacientes que reciben esta terapia.

CONCLUSIONES

La PAE en los pacientes con sarcomas primarios y recurrentes irresecables de tejidos blandos es una alternativa exitosa a la amputación, proporcionando salvamento de la extremidad. La mayoría de los pacientes experimenta cierta toxicidad local que, por lo general, desaparece en cuestión de semanas o meses. La tasa de amputación es alta en comparación con otros centros donde utilizan adicional como terapia neoadyuvante el TNF. Se considera conveniente la realización de estudios prospectivos y comparativos en los que se utilice esta combinación para evaluar la tasa de respuesta en la población colombiana y dar una mejor respuesta a los pacientes con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ariyan CE, Brady MS. History of regional chemotherapy for cancer of the extremities. Int J Hyperthermia. 2008;24(3):185-92.
2. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2009. Bogotá; 2011.
3. Eggermont AM, Brunstein F, Grunhagen D, Ten Hagen TL. Regional treatment of metastasis: role of regional perfusion. State of the art isolated limb perfusion for limb salvage. Ann Oncol. 2004;15(Suppl 4):107-12.
4. Hoekstra HJ, Van Ginkel RJ. Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. Curr Opin Oncol. 2003; 15(4):300-3.
5. Fraker DL. Management of in-transit melanoma of the extremity with isolated limb perfusion. Curr Treat Options Oncol. 2004; 5(3):173-84.
6. Sanki A, Kroon HM, Kam PCA, Thompson JF. Isolated limb perfusion and isolated limb infusion for malignant lesions of the extremities. Curr Probl Surg. 2011;48(6):371-430.
7. Grünhagen DJ, de Wilt JHW, ten Hagen TLM, Eggermont AMM. Technology insight: utility of TNF-α-based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. Nat Clin Pract Oncol. 2006;3(2):94-103.
8. Seinen JM, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion of soft tissue sarcomas: A comprehensive review of literature. Cancer Treat Rev. 2013;39(6):569-77.
9. Kettelhack CH, Kraus TH, Hupp TH, Manner M, Schlag P. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. Eur J Surg Oncol. 1990;16(4):370-5.
10. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, Van Slooten EA, Olthuis GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. Eur J Cancer Clin Oncol. 1982;18(10):905-10.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
12. Creech Jr O, Krementz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. Ann Surg. 1958;148(4):616.
13. Krementz ET, Carter RD, Sutherland CM, Hutton I. Chemotherapy of sarcomas of the limbs by regional perfusion. Ann Surg. 1977; 185(5):555.
14. Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, Oldhoff J. Results of isolated regional perfusion in the treatment of malignant soft tissue tumors of the extremities. Cancer. 1987;60(8):1703-7.
15. Liénard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. J Clin Oncol. 1992;10(1):52-60.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

16. Eggermont AM, Koops HS, Liénard D, et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. J Clin Oncol. 1996;14(10):2653-65.
17. Díaz S, Lehmann C, Villamizar L, Ángel J, Osorio D, Sánchez A. Amputaciones mayores en cirugía oncológica. Análisis retrospectivo de 80 casos en el Instituto Nacional de Cancerología. Revista Colombiana de Cancerología. 2013;17(1):3-10.
18. Liénard D, Eggermont AM, Kroon BBR, Koops HS, Lejeune FJ. Isolated limb perfusion in primary and recurrent melanoma: indications and results. Semi Surg Oncol. 1998;14(3):202-9.
19. Krementz ET, Creech Jr O, Ryan RF, Reemtsma K. An appraisal of cancer chemotherapy by regional perfusion. Ann Surg. 1962;156(3):417.
20. Duarte C, García M, Lehmann C, Sánchez R, Manrique J. Perfusión aislada de extremidades. Experiencia inicial del Instituto Nacional de Cancerología, 2007-2008. Revista Colombiana de Cancerología. 2011;15(2):67-74.
21. Grünhagen DJ, de Wilt JHW, van Geel AN, Eggermont AMM. Isolated limb perfusion for melanoma patients--a review of its indications and the role of tumour necrosis factor-α. Eur J Surg Oncol. 2006;32(4):371-80.
22. Bhangu A, Broom L, Nepogodiev D, Gourevitch D, Desai A. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. Eur J Surg Oncol. 2013;39(4):311-9.
23. Eggermont AM, Koops HS, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. Ann Surg. 1996;224(6):756.
24. Moreno-Ramírez D, de la Cruz L, Ferrándiz L, Villegas-Portero R. Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma y sarcoma de partes blandas. Informe técnico de evaluación Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2008.
25. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. Ann Surg Oncol. 2009;16(12):3350-7.
26. Lasithiotakis K, Economou G, Gogas H, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for recurrent melanomas and soft tissue sarcomas: feasibility and reproducibility in a multi-institutional Hellenic collaborative study. Oncol Rep. 2010;23(4):1077-83.
27. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, Cormier JN, Ross MI, Feig BW. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma. Cancer. 2011;117(14):3235-41.
28. Hayes AJ, Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor α for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 2007;14(1):230-8.
29. Schwindenhammer B, Podleska LE, Kutritz A, et al. The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF-α: a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. World J Surg Oncol. 2013; 11(1):185.
30. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Van Geel AN, Eggermont AMM, Kroon BBR. Repeat isolated limb perfusion with TNFα and melphalan for recurrent limb melanoma after failure of previous perfusion. Eur J Surg Oncol. 2006;32(3):318-24.
31. Steinman J, Ariyan C, Rafferty B, Brady MS. Factors associated with response, survival, and limb salvage in patients undergoing isolated limb infusion. J Surg Oncol. 2014;109(5):405-9.
32. Eroglu A, Kocaoglu H, Demirci S, Akgül H. Isolated limb perfusion with cisplatin and doxorubicin for locally advanced soft tissue sarcoma of an extremity. Eur J Surg Oncol. 2000;26(3):213-21.
33. Kroon HM, Huismans AM, Kam PCA, Thompson JF. Isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for melanoma: a systematic review. J Surg Oncol. 2014;109(4):348-51.
34. Seynhaeve ALB, de Wilt JHW, van Tiel SA, Eggermont AMM, ten Hagen TLM. Combination of Actinomycin D with TNF-a in Isolated Limb Perfusion results in improved tumour response in soft tissue sarcoma-bearing rats but is accompanied by severe dose limiting local toxicity. Br J Cancer. 2002;86:1174-9.
35. Verhoef C, de Wilt JHW, Grünhagen DJ, van Geel AN, ten Hagen TLM, Eggermont AMM. Isolated limb perfusion with melphalan and TNF-α in the treatment of extremity sarcoma. Curr Treat Options Oncol. 2007;8(6):417-27.
36. Jakob J, Tunn PU, Hayes AJ, Pilz LR, Nowak K, Hohenberger P. Oncological outcome of primary non-metastatic soft tissue sarcoma treated by neoadjuvant isolated limb perfusion and tumor resection. J Surg Oncol. 2014;109(8):786-90.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017