

La perfusión con Alkerán en el tratamiento de los melanomas malignos de las extremidades *

Dres. JULIO C. PRIARIO,** VALDO GARDIOL,*** JULIO C. DE LOS SANTOS,****
AGUSTIN E. D'AURIA,***** ORESTES FIANDRA,*****
MARCOS GIGUENS ***** y VLADIMIR GUICHEFF *****

INTRODUCCION

Este trabajo tiene por finalidad presentar a la Sociedad de Cirugía un nuevo método para el tratamiento de los melanomas malignos de las extremidades, es decir la perfusión con agentes químicos del tipo de la fenilalaninamostaza.

Se entiende por perfusión el procedimiento por el cual se aísla desde el punto de vista vascular un segmento del organismo, manteniendo su circulación por medio de un circuito extracorpóreo, por un período de tiempo determinado (en general de 45 minutos a 2 horas), y durante el cual se hace circular una droga antineoplásica, que de este modo sólo actúa en el sector del organismo perfundido, evitando su difusión al resto de la economía.

Historia.

El conocimiento del melanoma en nuestro medio se reflejó primeramente en aportes del tipo descriptivo de casos individuales, como los de Brito-Foresti (9), Becerro de Bengoa (8), Arrizabalaga y Moreau (7), Suárez y Mernies (21), entre otros. En el curso de los últimos años, comunicaciones conceptuales de Montero (16) y Fossati (11) han sido presentadas, así como los trabajos de Amoretti, quien personalmente

(2, 3, 4, 6) y con sus colaboradores (1, 5) han dedicado preferente atención al tema. Uno de nosotros (13, 14) ha realizado aportes al problema en cuestión.

Se deben destacar como trabajos fundamentales los de Pack (17), así como los de Creech (10) y Stehlin (18) (quienes por primera vez se refieren a la perfusión como tratamiento de esta afección) y Goldman, Siler y Blaney (12).

En el curso de este año se ha publicado un concienzudo estudio sobre 498 pacientes con melanoma maligno, por parte de McLeod y col. (15).

MATERIAL Y METODOS

Selección de pacientes.

Los pacientes tratados en esta serie de perfusiones fueron rigurosamente seleccionados, de modo que cumplieran las siguientes condiciones:

a) Localización del tumor y sus metástasis dentro de los límites de uno de los cuatro miembros, de modo que toda o casi toda la circulación sanguínea aislable abarque la totalidad del tumor y sus metástasis. En este sentido, se han descartado aquellos pacientes con melanoma extendido más allá del territorio perfundible (p. ej., metástasis viscerales, difusión a otros miembros, etc.).

b) El estado clínico debe ser aceptablemente bueno, corroborado por los exámenes auxiliares (hemograma, proteinemia, funcional hepático).

c) Han sido descartados para este procedimiento aquellos pacientes que presentaban una arteriosclerosis de grado importante, por peligro de trombosis postoperatoria.

* Trabajo del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Clínica Quirúrgica "B", Prof. Dr. J. A. Piquinela.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 7 de agosto de 1968.

** Profesor Adjunto de Cirugía.

*** Asistente de Clínica Quirúrgica.

**** Asistente del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas.

***** Asistente de Clínica Quirúrgica.

***** Asistente del Departamento de Cardiología del Hospital de Clínicas.

***** Cirujano Auxiliar de Clínica Quirúrgica.

***** Cirujano Adjunto de Clínica Quirúrgica.

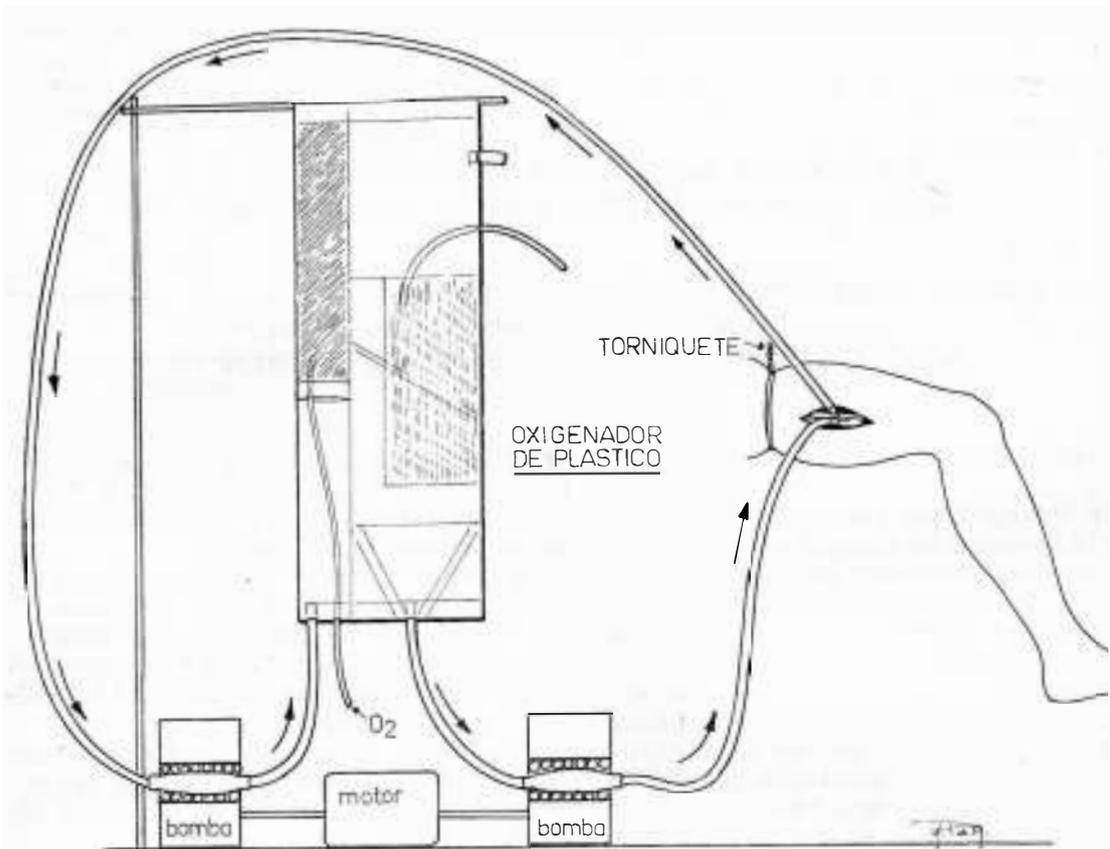


FIG. 1.—Se muestra en forma esquemática el circuito extracorpóreo. La sangre venosa recogida en la vena poplítea sigue la dirección de la flecha, llegando a una bomba (corazón derecho) que la impele hacia el oxigenador de plástico. Allí la sangre se oxigena y pasa a la cámara de decantación y desde ella a la otra bomba (corazón izquierdo), la que la impele al sistema arterial del miembro (arteria poplítea en este ejemplo).

d) El origen del melanoma (primario o en nevus) no ha influido en la decisión del tratamiento. En ambos tipos, sólo se ha tenido en cuenta el grado de invasión tumoral. Tampoco se tuvo en cuenta el tipo histológico.

Técnica de la perfusión.

El procedimiento consiste en aislar el miembro a perfundir de la circulación general, con el fin de evitar el pasaje de la sustancia química antineoplásica a la circulación general. Para esto se comienza por descubrir la arteria y la vena principales del miembro, elegidas según la topografía de la o las lesiones (poplítea para los melanomas circunscritos a la pierna, femoral para lesiones por encima de la rodilla, vasos ilíacos para melanomas que

llegan al muslo, y arteria axilar para lesiones del miembro superior). Una vez aislados los vasos en cuestión, se hepariniza al enfermo, y luego se coloca un torniquete en la raíz del miembro, que tiene por finalidad evitar las pérdidas a través de los vasos de menor calibre y anastomosis intramusculares (19). Se efectúa una arteriotomía y una venotomía, colocando sendas cánulas metálicas unidas a tubos de polietileno que se conectan con el aparato de perfusión extracorpórea. La sangre venosa se recoge con presión negativa por medio de una bomba sigma, y desde ahí es enviada hacia el Pulmo-Pak que actúa como oxigenador de burbujas. La sangre ingresa en la parte inferior del oxigenador gracias al impulso de la bomba sigma, y allí se mezcla, en un largo tubo de polietileno siliconado, con oxígeno que burbujea

a través de los orificios practicados en un tubo de plástico. La sangre y las burbujas ascienden por este oxigenador hasta la cámara en donde comienza la separación de las burbujas. Las paredes de esta cámara así como el tubo de oxigenación están siliconados. De esta cámara desciende atravesando un plástico siliconado poroso, hacia la cámara de recolección, desde donde es impulsada, por medio de otra bomba sigma, hasta la arteria. En las dos últimas perfusiones se emplearon en vez de bombas sigma, bombas rollei (fig. 1).

Un tubo establece un cortocircuito entre la línea arterial y venosa. Este tubo está colocado vecino a las cánulas, de modo que puede ser accionado fácilmente por el cirujano. Gracias a este cortocircuito, puede hacerse circular la sangre en las bombas y en el Pulmo-Pak, permitiendo su oxigenación y el llenado de los circuitos con sangre desprovista de burbujas de aire.

Se coloca sangre del banco recogida con ACD a la que agregamos 25 mg. de heparina por unidad, 5 cm³ de solución de cloruro de calcio al 10 % y 55 cm³ de solución 1/3 molar de THAM (tris-hidroxi-amino-metano). Este último es un amortiguador eficaz que corrige la acidosis de la sangre del banco. El sistema se llena habitualmente con 2 unidades (aproximadamente 1 litro) de sangre. Una vez conectada la arteria y la vena, se ponen dos pinzas en el cortocircuito y se comienza la perfusión, con un gasto de alrededor de 50 a 350 cm³ por minuto. El elemento que se considera más valioso para determinar la eficacia de la perfusión es una buena saturación (apreciada visualmente) del retorno venoso. Una vez comenzada la perfusión y comprobada su corrección se incorpora el Alkerán al circuito. Cuando se estima que el tiempo durante el cual actúa la droga ha sido suficiente, se detiene la perfusión, se separa el tubo venoso de la bomba y se lo coloca bajo agua en un recipiente. A partir de este momento, se continúa perfundiendo la arteria con el resto de sangre que queda en el Pulmo-Pak. Una vez terminada esta sangre, se agrega 1 litro de sangre fresca, sin Alkerán, efectuándose de esta manera un lavado del miembro (la sangre que es incorporada por el circuito arterial abandona el miembro por el tubo venoso colocado a presión negativa bajo agua). La presión negativa es importante, pues impide que la sangre,

conteniendo la sustancia tóxica, se incorpore al torrente circulatorio general. Una vez que se ha efectuado el lavado del miembro, se detiene la circulación extracorpórea, se retiran las cánulas y se suturan la arteria y vena con seda 5-0, quitándose el torniquete que comprimía el miembro.

Casos tratados.

Se realizaron 16 perfusiones en 14 pacientes. En todos los casos se tenía previamente el diagnóstico de melanoma maligno. En 8 de ellos se realizaron estudios histológicos de la lesión después de la perfusión, para investigar la repercusión de la acción de la droga sobre el tumor.

Ocho de los pacientes pertenecían al sexo masculino y 6 al femenino. Los casos estuvieron comprendidos entre una edad mínima de 33 años y una edad máxima de 70. Los pacientes presentaron una lesión en miembro inferior en 12 casos (7 en pierna y 5 en pie) y en el miembro superior en 2 casos, ambos correspondientes a lesiones del pulgar.

En 4 enfermos existían adenopatías regionales. En los 7 restantes los ganglios eran clínicamente normales.

El tiempo de evolución de la lesión osciló entre 4 meses y 3 años.

Sólo 2 de los pacientes fueron tratados por nuestro equipo sin haber recibido terapéutica alguna sobre su lesión inicial. En 8 de ellos se había realizado una resección local de la lesión sin criterio oncológico. A uno de ellos se le había practicado una electrocoagulación y extirpaciones sucesivas del proceso. Otro de los enfermos había sufrido una amputación parcial del pulgar y contactoterapia. Otro recibió tratamiento antimicótico local. Una sola de las pacientes había sido sometida a una extirpación para biopsia, realizada luego de una exirpación amplia seguida de injerto.

En todos aquellos pacientes en que la resección inicial no fue considerada satisfactoriamente desde el punto de vista oncológico, fue realizada a posteriori de la perfusión una amplia extirpación seguida de injerto de piel libre.

De las 16 perfusiones realizadas, 5 se hicieron por la arteria ilíaca externa, 2 a través de la femoral y por la poplítea, y 2 por la arteria axilar.

RESULTADOS

En total se efectuaron 16 perfusiones en 14 pacientes con melanoma maligno de las extremidades.

El tiempo de seguimiento de dichos pacientes oscila entre 5 años con 5 meses y 17 días. Evaluaremos los primeros 13 casos, dado que el último paciente está aún en el postoperatorio inmediato.

Ocho de los 13 pacientes se encuentran actualmente sin manifestaciones clínicas de enfermedad cancerosa. Cinco de ellos no presentaron ninguna sintomatología luego de tratados; llevan actualmente 5 años 5 meses, 2 años 6 meses, 2 años 5 meses, 2 años 5 meses y 1 año respectivamente después de perfundidos. Tres presentaron metástasis ganglionares proximales a los 3 meses, 10 meses y 2 años de realizada la perfusión. Tratados con disección de las regiones ganglionares afectadas, se encuentran al presente sin signos de afección neoplásica a los 9 meses, 2 años 6 meses y 2 años 6 meses de realizado el tratamiento original.

Presentaron difusión neoplásica generalizada y fallecieron posteriormente 5 pacientes, a los 11 meses, 1 año y 1 mes, 1 año y 2 meses, 1 año y 7 meses y 2 años de efectuada la perfusión.

En estos últimos casos de evolución desfavorable el estudio anatomopatológico de las piezas obtenidas por extirpación quirúrgica luego de la perfusión, demostró importantes signos de destrucción tumoral, con retroceso del 90 % de la masa neoplásica. Se debe hacer notar que en estos casos la recidiva tumoral apareció en sitios distantes de la topografía del tumor primitivo.

Los resultados histopatológicos presentan con dificultad en su interpretación, ya que pueden ocurrir espontáneamente como un hecho propio de la evolución natural de un melanoma.

Sin embargo la aparición inmediata, luego de la perfusión, en estrecha relación con las modificaciones macroscópicas del tumor, reducción de tamaño, cambios del color, tendencia a la cicatrización, etc.; su intensidad y constancia nos hacen pensar que sea un hecho imputable a la droga empleada y no a un fenómeno regresivo espontáneo.

El estudio comparativo entre la biopsia previa, con células de gran actividad, con

CUADRO 1

*Seguimiento de 13 pacientes
tratados con perfusión*

Tiempo	Núm. de casos	S.E.N.	C.E.N.	Fallecidos
3 meses	13	12	1	0
9 meses	13	11	2	0
1 año	12	9	3	1
18 meses 1 ½ año	12	7	2	3
2 años	7	6	0	1
4 años	1	1	0	0
Más de 5 años	1	1	0	0

S.E.N.: Sin enfermedad neoplásica.

C.E.N.: Con enfermedad neoplásica.

abundantes mitosis, también fue un hecho de gran ayuda en la interpretación, ya que los tumores estudiados presentaban grandes alteraciones regresivas, en neto contraste con la muestra tumoral previa.

La intensidad del efecto quimioterapéutico-antineoplásico, fue muy evidente a nivel de aquellas células ricamente pigmentadas.

En los casos estudiados no se encontró nunca regresión completa; en ellos persistían células atípicas jóvenes con su morfología inalterada, aisladas o en grupos, localizadas en la periferia del tumor (figura 2).

Según estos hallazgos, el Alkerán resulta una droga eficaz en el tratamiento de los melanomas de los miembros, ya que se evidencian retrocesos de la masa tumoral, franca disminución del tamaño, con intensas lesiones de tipo alterativonecrótico, que en muchos casos llegaron a la destrucción de grandes áreas.

La presencia de células tumorales residuales, pone de manifiesto que este tratamiento es incompleto y necesita de una terapéutica quirúrgica complementaria.

Complicaciones observadas luego del procedimiento.

No hubo mortalidad atribuible a la perfusión. De los 16 procedimientos, 10 pre-

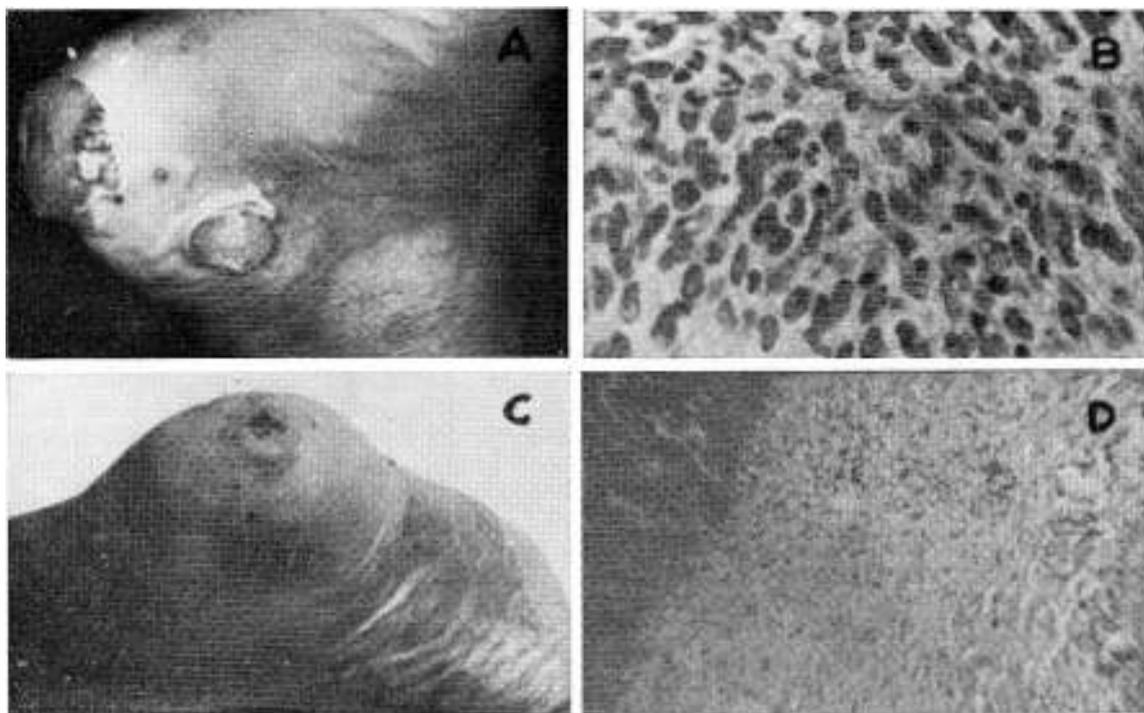


FIG. 2.—Secuencia clinicopatológica de un melanoma maligno de talón tratado con perfusión con Alkerán. En A se observa la lesión primitiva del talón ulcerada y tres nódulos satélites, uno de ellos también ulcerado. En B se observa la microfotografía a 800 aumentos de la biopsia de dicho tumor. En C se observa la evolución experimentada por dicho tumor 4 semanas después de la perfusión y en D se observa la microfotografía a 120 aumentos del resto tumoral con una amplia zona de necrosis seguida de otra con alteraciones celulares y por último una tercer zona donde el tumor se encuentra en condiciones similares a la etapa previa al tratamiento.

sentaron complicaciones de distinta magnitud. Uno de ellos no tuvo complicación alguna.

Dentro de las complicaciones inmediatas pudimos observar un caso de fibrinólisis, un caso de hematuria, un caso de hematoma e infección del mismo, un caso de paresia braquial, un caso de alopecia y un caso de desgarró de la arteria por la cánula de perfusión.

Entre las complicaciones alejadas hemos encontrado depresión medular en un caso y anemia moderada en otro. Siete casos presentaron edema transitorio del miembro operado; un paciente sufrió claudicación intermitente en forma pasajera; dos casos presentaron dolores de tipo neurótico al nivel del miembro.

La acción de la perfusión sobre los tejidos normales ha sido moderada o leve. Es frecuente encontrar un eritema generalizado a todo el miembro, a veces con pequeñas sufusiones hemorrágicas y petequias. Este

eritema posteriormente descama, y deja una pigmentación análoga a la observada en la evolución de las quemaduras por rayos solares.

COMENTARIO

El melanoma maligno tiene una muy conocida tendencia a la diseminación linfática. De ahí que se hayan ideado técnicas de la resección en continuidad de la lesión, incluyendo en la misma pieza la lesión y toda la vía linfática hasta los ganglios regionales (17). Esta operación, sin discusión altamente mutilante, tiene la intención de poner a salvo al paciente de la persistencia de lesiones secundarias, llamadas por Stehlin (20) metástasis "en tránsito". Estas son bien evidentes en algunos casos en que se ha hecho la extirpación de la lesión y la disección ganglionar separadamente.

Por tanto, se piensa que es necesario una acción más global sobre la totalidad del miembro, en especial sobre su sistema vascular, para poner a cubierto de las posibilidades de metástasis secundarias o metástasis "en tránsito". La acción de las radiaciones es muy escasa frente al melanoma; de ahí que la acción de los agentes químicos antineoplásicos parece ser de elección para coadyuvar en el tratamiento de este tipo de tumores malignos. Un derivado del melfalán, la fenil-alanina-mostaza (mostaza nitrogenada que tiene en su molécula del grupo fenil-alanina) parece tener una acción específica sobre este tumor. Esto se ha puesto de manifiesto por las alteraciones histológicas que hemos podido apreciar nosotros y que coinciden por las descritas por Stehlin (18). De esta manera, poseyendo un fármaco que tiene una acción directa sobre el tumor, se piensa que es posible, mediante la perfusión con circulación extracorpórea, actuar tanto sobre el tumor como sobre las células circulantes y los depósitos ganglionares secundarios.

Esta acción química permite una acción quirúrgica secundaria de menor extensión, de un carácter menos mutilante que las referidas técnicas convencionales. Así, por ejemplo, las grandes amputaciones o desarticulaciones de la cadera podrían ser evitadas con la perfusión, seguidas de la exéresis de la tumoración e injerto de piel.

Las complicaciones observadas por nosotros han sido de carácter mediano y leve. Los resultados en nuestra pequeña serie son realmente alentadores. Se piensa por lo tanto, que es éste un método para usar en el tratamiento del melanoma maligno de las extremidades y que mediante la combinación de la quimioterapia y la cirugía puede lograrse el control de la enfermedad sin necesidad de las grandes mutilaciones.

RESUMEN

Se presenta un método para el tratamiento de los melanomas malignos de las extremidades, que consiste en la perfusión con Alkerán con circulación extracorpórea del miembro aislado.

Se describe la técnica utilizada y los resultados de 16 perfusiones realizadas en 14 pacientes, 8 de los cuales se encuentran

sin signos clínicos de enfermedad cancerosa en el momento actual.

Los estudios anatomopatológicos realizados en los tumores extirpados luego de la perfusión han mostrado reducción de tamaño, desecación y arrugamiento del tumor y tendencia a la cicatrización; el estudio histológico reveló atrofia, necrosis, lisis celular, liberación del pigmento melánico que fue fagocitado por macrófagos. La acción de la droga fue mayor en los tumores pigmentados que en los amelánicos.

Las complicaciones del procedimiento fueron todas de tipo mediano o leve: fibrinólisis, hematuria, hematoma e infección del mismo, paresia braquial, etc. La más constante fue un moderado edema. No hubo mortalidad asociada al procedimiento.

Se piensa que es factible por la perfusión con Alkerán actuar sobre el tumor, los depósitos secundarios y las células circulantes, evitando una cirugía mutilante sobre la extremidad afectada.

SUMMARY

A method for the treatment of malignant melanomas of the extremities is shown: the perfusion with Alkeran with extracorporeal circulation of the isolated limb.

The technique used in 16 perfusions performed on 14 patients is described, 8 of the patients remain without evidence of cancerous disease at the present time.

Pathological studies performed on tumors excised after the perfusion revealed decreasing in size, dissection and wrinkling of tumors and tendency to healing. Microscopical findings were atrophy, necrosis, cellular lysis and liberation of pigment that was phagocited by macrophages. The drug action was larger on pigmented tumor than on amelaninic ones.

Complications of the procedure were slight or moderate: fibrinolysis, hematuria, infected hematoma and brachial paralysis. The more constant one was slight edema. There was no mortality with this procedure.

We believe it is feasible with this procedure to act upon the tumor, the metastases and circulating cells, avoiding in that way mutilating surgery on the affected limb.

BIBLIOGRAFIA

1. AMORETTI, A. R. y CASELLA DE VILABOIA, E. Nevos y melanomas plantares. *An. Fac. Med. Montevideo*, 47: 67, 1962.
2. AMORETTI, A. R. Estimación clinicopronóstica de los melanomas cutáneos. Primera comunicación. *An. Fac. Med. Montevideo*, 47: 109, 1962.
3. AMORETTI, A. R. Estimación clinicopronóstica de los melanomas cutáneos. Segunda comunicación. *An. Fac. Med. Montevideo*, 47: 144, 1962.
4. AMORETTI, A. R. Estimación clinicopronóstica de los melanomas cutáneos. Tercera comunicación. *An. Fac. Med. Montevideo*, 47: 157, 1962.
5. AMORETTI, A. R., VIGNALE, R. A. y CASELLA DE VILABOIA, E. Melanoma múltiple en lentiginosis unilateral congénita. Consideraciones a propósito de un caso. *An. Fac. Med. Montevideo*, 47: 237, 1962.
6. AMORETTI, A. R. Melanomas cutáneos. Nuevos aspectos. *An. Fac. Med. Montevideo*, 47: 314, 1962.
7. ARRIZABALAGA, G. y MOREAU, J. E. Sarcoma melánico de la piel del talón. *Revista Médica del Uruguay*, 19: 502, 1916.
8. BECERRO DE BENGÓA, M. Un caso de sarcoma melánico de cuero cabelludo. *Revista de los Hospitales*, 1: 66, 1908.
9. BRITO-FORESTI, J. Sarcomas melánicos de la piel. *Revista Médica del Uruguay*, 7: 78, 1904.
10. CREECH, O. (Jr.), RYAN, R. F. and KREMENTZ, E. T. Treatment of melanoma by isolation perfusion technique. *J.A.M.A.*, 169: 339, 1959.
11. FOSSATI, G. Tratamiento de las lesiones melánicas. *Bol. Soc. Cirug. del Uruguay*, 31: 90, 1960.
12. GOLDMAN, L., SILER, V. E. and BLANEY, D. Laser therapy of melanomas. *Surg. Gyn. and Obst.*, 124: 49, 1967.
13. GUICHEFF, V. *Tratamiento del melanoma maligno. Un enfoque especial sobre la quimioterapia*. Monografía. Facultad de Medicina de Montevideo, 1968.
14. GUICHEFF, V. Conducta a tener frente a una lesión sospechosa de melanoma maligno. *El Día Médico Uruguayo*, 34: 236, 1968.
15. McLEOD, R., DAVIS, N., HERRON, J., CALDWELL, A., LITTLE, J. and QUINN, R. A retrospective survey of 498 patients with malignant melanoma. *Surg. Gyn. and Obst.*, 126: 99, 1968.
16. MONTERO, E. *Tratamiento de los tumores melánicos*. Curso para Graduados. Clínica Quirúrgica "B", 1957.
17. PACK, G. T. End results in the treatment of malignant melanoma. *Surgery*, 46: 447, 1959.
18. STEHLIN, J. S. (Jr.), CLARK, R. L. (Jr.), SMITH, J. L. (Jr.) and WHITE, E. S. Malignant melanoma of the extremities: experiences with conventional therapy a new surgical and chemotherapeutic approach with regional perfusion. *Cancer*, 13: 55, 1960.
19. STEHLIN, J. S. (Jr.), CLARK, R. L. (Jr.), WHITE, E. C., HEALEY, J. E. (Jr.), DEWEY, W. C. and BEERSTECHEER, S. The leakage factor in regional perfusion with chemotherapeutic agents. *Arch. Surg.*, 80: 934, 1960.
20. STEHLIN, J. S. (Jr.), SMITH, J. L. (Jr.), JING, B. and SHERRIN, D. Melanomas of the extremities complicated by in-transit metastases. *Surg. Gyn. and Obst.*, 122: 3, 1966.
21. SUAREZ, H. y MERNIES, G. Melanoma cutáneo maligno metastático. *Bol. Soc. Cirugía del Uruguay*, 8: 58, 1937.