



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

TESIS DE INVESTIGACIÓN

**Manejo de lesiones satélites y en tránsito en melanoma de extremidades. Perfusión
aislada de extremidad.**

PRESENTA:

Dr. Luis Alberto Chinchilla Trigos.

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Dr. Héctor Martínez Said.

TUTOR DE TESIS.

Dr. Mario Cuellar Hubbe

Dr. Ángel Herrera

Dra. Talia Wegman Ostrosky

ASESORES CONJUNTOS.

CIUDAD DE MÉXICO, DISTRITO FEDERAL. JUNIO DE 2015.

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A DIOS.

Por darme la vida, estar conmigo a cada momento y permitirme estar aquí.

A MIS PADRES.

Por su amor, apoyo y comprensión incondicionales. Por educarme y guiarme por el buen sendero. Por la herencia en vida que me han dado, mi profesión.

A MI ESPOSA.

*Dedico este trabajo **a todos y cada uno de mis profesores y maestros**, que siempre estuvieron listos para brindarme todo su apoyo, ayuda y conocimiento con el único interés de que yo aprendiera, que son mi ejemplo a seguir, a los cuales admiro y respeto.*

***A los pacientes**, por ser la principal causa de haber tomado este camino, por alentarme a continuar y ser mejor cada día, confiar en mí, poner su vida en mis manos y que siempre serán lo más importante en mi vida profesional.*

TABLA DE CONTENIDO

PORTADA	1
DEDICATORIAS.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE	4
1.-TITULO.....	5
2.-AUTOR.....	6
3.-MARCO TEÓRICO.....	7
4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
5.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
6.-JUSTIFICACION	23
7.-HIPÓTESIS	23
8.-OBJETIVO GENERAL.....	24
9.-OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	24
10.-MATERIAL Y METODOS	25
a) Tipo de estudio.	
b) Universo, población y tamaño de la muestra.	
c) Criterios de inclusión.	
d) Criterios de exclusión.	
e) Variables de estudio.	
f) Análisis estadístico.	
g) Aspectos éticos.	
11.-RESULTADOS	28
12.-DISCUSION.....	32
13.-CONCLUSIONES.....	37
14.-BIBLIOGRAFIA.....	38
15.-ANEXOS	48

1.- TITULO.

“MANEJO DE LESIONES SATELITE Y EN TRANSITO EN MELANOMA DE EXTREMIDADES. PERFUSION AISLADA DE EXTREMIDAD. CASOS Y CONTROLES”

2.- AUTOR.

Dr. Luis Alberto Chinchilla Trigos.
Médico Residente de Cirugía Oncológica (adultos).

3. MARCO TEÓRICO.

INTRODUCCION

El melanoma representa menos del 5% del cáncer de piel, pero con elevada mortalidad, debido a su crecimiento descontrolado de los melanocitos de la piel que adquieren capacidad infiltrativa local y metastásica.¹

El manejo estándar multidisciplinario, aplicado en el último decenio, dada la presentación localmente avanzada y en sí, el comportamiento biológico de esta neoplasia, ha permitido la postura de manejo agresivo con disposición del mayor arsenal diagnóstico y terapéutico desde el reconocimiento de esta entidad sin importar la etapa clínica, logrando un cambio significativo en la supervivencia libre de enfermedad y menormente en la supervivencia global.¹ **La enfermedad local – regional:** definida como de depósitos tumorales en la piel, tejido celular subcutáneo y ganglionar, entre el tumor primario y la primera zona linfoproliferativa de drenaje, se reconocen como pápulas subcutáneas o nódulos cutáneos, pigmentados. Esta diseminación ocurre a través de los conductos linfáticos dérmicos y subdérmicos, desde el tumor primario. **Lesiones satélites** son aquellas ubicadas periféricas al tumor primario en un diámetro igual o menor de 2cm. **Lesiones en tránsito** se encuentra más allá de los 2cm del tumor primario. Con igual valor etapificador y pronóstico.² La enfermedad locoregional puede ser la forma de presentación inicial o como enfermedad recurrente. La presencia de lesiones satélite en tránsito se asocia a un pobre pronóstico con supervivencia a 5 años 25-30%.³

EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia mundial de melanoma estimada para el año 2015 es de 130800 casos en hombres, 119378 en mujeres y mortalidad 34143 y 25955 respectivamente, pese a que representa menos del 5% del cáncer de piel, tiene una elevada mortalidad 75%.³ El sexo femenino se asocia con una mayor supervivencia específica de la enfermedad en comparación con el sexo masculino. El factor género parece influir en el comportamiento biológico del melanoma.⁴ Los cuatro subtipos histológicos más comúnmente conocidos: **extensión superficial** (70% de los casos con un mayor tiempo en fase de crecimiento radial) **melanoma nodular** (con casi exclusiva fase de crecimiento vertical) **melanoma lentiginoso acral** (en palmas, plantas, superficies subungueales) **lentigo maligno** (en edades avanzadas y zonas expuestas al sol, rostro). Otros tipos histológicos menos frecuentes como el melanoma amelanico y el melanoma desmoplásico representan

menos del 2% de los casos.¹ En contra parte en el grupo étnico anglosajón, la histopatología mayormente identificada en cuatro estudios realizados en México en melanoma de piel realizado en diferentes centros de referencia fue el melanoma lentiginoso acral.⁹

MELANOMA DE LOCALIZACIÓN EN EXTREMIDADES.

El melanoma lentiginoso acral, es el subtipo histológico más común en zonas acrales (extremidades). Lo cual requiere confirmación patológica. La longitud de las vías linfáticas y el número de ganglios en las zonas linfoproliferativas de extremidades podrían influir en la capacidad del sistema inmune para detectar y neutralizar las células metastásicas. Esto podría explicar el mejor pronóstico de las lesiones en la parte inferior extremidades. Las células tumorales metastásicas de estas regiones tienen que pasar a través de largas extensiones de canales linfáticos antes de pasar a la circulación sistémica. Algunos estudios retrospectivos han sugerido que, entre melanomas de las extremidades inferiores, los que surgen en los pies podrían estar relacionados con peor pronóstico, especialmente el melanoma subcungueal.^{5,6}

HISTORIA NATURAL DEL MELANOMA. ENFERMEDAD LOCOREGIONAL.

La enfermedad locoregional puede ser la forma de presentación inicial o como enfermedad recurrente. Las metástasis en tránsito presentes al momento del diagnóstico de melanoma ocurren en un 6%. Alrededor del 3% de los pacientes en con melanoma de extremidades en etapas tempranas presenta lesiones en tránsito o satélite como forma de recurrencia a lo largo de su vida. 0.4% de los pacientes con melanomas (T1) <1,0 mm de Breslow y 7.8% para melanomas con breslow >1mm. Este porcentaje parece estar subestimado por la presencia de coexistencia con enfermedad ganglionar o metastásica a distancia al momento de identificar la forma recurrente en tránsito o satélite. Las metástasis en tránsito se desarrollan entre el tumor primario y el primer nivel ganglionar regional. Este orden siguiendo la ruta linfática parece confirmar la teoría de la **“incubación linfática del melanoma”** basada en émbolos tumorales linfáticos en los canales linfáticos regionales, mostrando crecimiento e infiltración ganglionar antes de llegar a dar metástasis a distancia. Cuando se evalúa las formas recurrencia local-regional de melanoma de extremidades encontramos: 30% en forma de enfermedad ganglionar regional, 25% - 30% en forma de lesiones satélites o tránsito y 20-30% lesión

satélites y en tránsito acompañado de recurrencia ganglionar. 10% acompañada enfermedad metastásica distante. La mediana de tiempo de desarrollo de lesiones en tránsito luego de resección de la lesión inicial, es de 17.6 meses. Las lesiones en tránsito son presagio de una rápida progresión regional y enfermedad sistémica en el 63% y de mortalidad temprana, que obliga a descartarla, idealmente con PET CT con FDG. Un 37% de los pacientes nunca presenta ningún otro tipo de recurrencia.^{5,6}

FACTORES PRONÓSTICO

Los factores de riesgo del melanoma asociado con la enfermedad recurrente loco-regional son: la profundidad (breslow >2mm,) el índice mitótico, mayor a 1, ulceración y enfermedad ganglionar microscópica (ganglio centinela). En un estudio de la Universidad Autónoma de Barcelona. Jordi Rex y cols. Demostraron que el Breslow mayor de 4 mm, la edad de 60 años o más se asoció con un mayor riesgo de recurrencia, amelanosis y muerte. Los pacientes con melanoma de extremidades en quienes se confirmó histopatológicamente melanoma lentiginoso acral presentaron claramente una menor supervivencia libre de enfermedad y menor supervivencia global en comparación con otras histología no lentiginoso acral.^{5,7} La exposición a la radiación ultravioleta, el tipo de piel y la relación con área corporal expuesta han sido claramente identificados como factores de riesgo en el desarrollo de melanoma de piel, no parecen participar con la misma importancia en el melanoma acral.⁸

ESTADIFICACIÓN.

Confirmado el diagnóstico de malignidad, es posible establecer un estadio clínico, que se define en función del grado histológico y la extensión de la enfermedad. Uno de ellos es el sistema TNM de la AJCC (**anexo 1**).^{1,3,45}

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LESIONES SATELITE Y EN TRANSITO.

Las opciones de manejo del melanoma recurrente loco-regional incluye: crioterapia, curetaje diatermia, láser, ablación por radiofrecuencia, radioterapia, inyección directa intralesional de citotóxico o inmunoterapia en nódulos tumorales, como la inmunoterapia con inyección de BCG descrita por Morton; desde 1970 o la quimioterapia regional.¹⁰ Estas modalidades pueden ser eficaces interviniendo en el control y confinamiento de la

enfermedad y aumentar el periodo libre de progresión.¹¹ En el caso de **lesión única recurrente aislada**, la resección con margen de 2cm, ha sido la mejor opción de tratamiento. **En caso de múltiples lesiones, no más de 6**, la resección con margen negativo puede ser suficiente mediante margen macroscópico de 5mm. No se ha visto beneficios con resecciones más amplias. En estos casos de recurrencia local sin enfermedad ganglionar regional macroscópica, sin antecedente de ganglio centinela o linfadenectomía terapéutica se sugiere la evaluación del ganglio centinela, en caso de no contar con PEC CT, que demuestre la ausencia de enfermedad ganglionar o a distancia. La coexistencia de enfermedad ganglionar subclínica se encuentra en el 34% con lo cual la linfadenectomía podría mejorar la supervivencia libre de enfermedad. Frente a lesiones irresecables o avanzadas en forma de lesiones en tránsito de presentación inicial o recurrente **la perfusión aislada de extremidad**: descrita por Creech 1950 permite ofrecer altas dosis de agente quimioterapéutico a la extremidad afectada por el melanoma locoregional, logrando concentraciones hasta 20 veces, del nivel de tolerancia sistémica, evitando toxicidad a los órganos vitales, sumado a la hipertermia.¹² La **circulación extracorpórea** con flujos de 500-1200ml/min, permite mantener oxigenación y el equilibrio ácido-base normal. La **hipertermia (40.5°)** aumenta los efectos del melfalán y minimiza la vasoconstricción subcutánea. La asociación de medicamentos de melfalan y factor de necrosis tumoral alfa, con tasas de respuesta global del 80% y respuestas completas de 54%.¹³

Las indicaciones y contraindicaciones recientemente actualizados por Omgo E. Nieweng. En el instinto de melanoma de Australia. **Indicaciones** para llevar a perfusión de extremidad por melanoma: 1. Enfermedad voluminosa en extremidad inoperable de manera preservadora de extremidad. 2. Lesiones en tránsito dentro de la forma de presentación al momento del diagnóstico. 3. Recurrencia en forma de lesiones en tránsito, más de 6 lesiones. **Contraindicaciones**: las contraindicaciones son clasificadas como **absolutas**: 1. obstrucción de la arteria diana de la extremidad a perfundir, o rama principal. 2. Diabetes con enfermedad perivasculosa mayor. 3. Niños, por placas epifisiarias abiertas. Contraindicaciones **relativas**: 1. Radioterapia previa, 2. Tumor con involucro de tendinoso mayor. 3. Metástasis cerebrales. 4. Herida, úlceras infectadas secundarias a enfermedad vascular periférica en la extremidad a perfundir.¹²

La **infusión aislada** de extremidad, Thompson 1990, permite la aplicación de un agente quimioterapéutico a alta dosis conectado a un pequeño circuito extracorpóreo, sin oxigenación ni hipertermia, que genera flujos bajos 55-75ml/min. Este ambiente hipóxico y

acidosis en la extremidad, aumenta la eficacia del melfalán, con tasas de respuesta 30-41% con un menor tiempo operatorio y mínima invasión, disminuyendo el riesgo de complicaciones mayores en la extremidad de predominio vascular y repetir el procedimiento de recurrencias posteriores.^{14, 15}

AGENTES CITOTOXICOS EN PERFUSION DE EXTREMIDAD.

Diversos agentes se han implementado en la terapia citotóxica regional específicamente en infusión y perfusión aislada de extremidad alcanzando concentración 15-20 veces mayores que su uso sistémico, con mínimos efectos indeseables locales y sistémicos. Cisplatino, vindesina, DTIC, fotemustina, ifosfamida, interleucina-2, actinomicina. melfalán y la combinación melfalan y factor de necrosis tumoral alfa, han mostrado hasta el momento los mejores resultados.¹⁶

Melfalán (mostaza de L-fenilalanina o L-PAM) inicialmente investigado en 1940 para el manejo del mieloma múltiple, es un agente mostaza nitrógenado que induce daño celular a través de alquilación de bases de ADN fenilalanina, rompiendo las cadenas de ADN y retículo endoplasmico, con alta toxicidad sistémica y mielosupresión, aun a dosis bajas. Debido a su corta vida media, promedio 35 minutos, su baja toxicidad para el endotelio vascular y el tejido blando y su relación dosis-respuesta relativamente lineal con respecto a la citotoxicidad, permite su uso en infusión/perfusión aislada de extremidad, con buenas respuestas locales con mínima toxicidad sistémica. La absorción de melfalán en células de melanoma en perfusión ocurre por un mecanismo de absorción activa dependiente de canales de sodio cuya avidéz es aumentada por temperatura y saturado rápidamente 10-15 min las células tumorales.¹⁷ A nivel intracelular el melfalan induce la apoptosis tumoral a través de un proceso llamado apoptosis inmunogenica, en el que el melanocito cargado de cuerpos apopticos, expresan en su superficie una calretinina que induce la activación de linfocitos CD8 y señal para ser reconocido por los fagocitos. Sistémicamente es metabolizado a nivel de hepático por hidrolisis con excreción renal. La extremidad perfundida libera, antígenos tumorales a la circulación sistémica, inductores de la respuesta inmune específica y finalmente presentara migración de células inmunes, incluyendo células dendríticas, a la lesiones tumorales de la extremidad. Melfalan como agente único ofrece respuesta completa en 35-40%, parcial en 35--40%.¹⁸ superior a cualquier otro citotoxico de uso solo además que registra la menor toxicidad local y aun

con fugas sistémicas entre el 1-5% los riesgo de mielosupresion es bajo 4%. Tres mecanismos básicos de resistencia al melfalan, han sido descritos. Disminución en la captación del medicamento por el melanocito, Inactivación del medicamento intracelularmente, establecimiento de vías de reparación rápida del ADN.^{19, 20}

Factor de necrosis tumoral alfa. El blanco de este agente citotóxico es la vasculatura tumoral, que induce necrosis hemorrágica en tumores altamente vascularizados, alterando su permeabilidad capilar intratumoral, con lo cual permite su uso solo o combinado con otros agentes citotóxicos como con melfalan que logra una mayor absorción de este último 3 a 6 veces más y comprobada acción en diferentes tumores sarcomas óseos, tumores de piel y principales resultados en sarcoma de tejidos blandos y melanoma. La inyección del bacilo Calmette Guérin y la endotoxina en modelos murinos indujo la liberación de un factor que indujo necrosis rápidamente en tumores, posteriormente separado y purificado por proteínas denominándolo factor de necrosis tumoral.²⁰⁻²¹ en 1988 Lejeune y Lienard aplicaron el FNT al sistema de perfusión aislada de extremidad. La dosis máxima tolerada sistémicamente es 10 veces menor a la dosis con actividad tumoral.²² la dosis usadas más frecuentemente son 2 a 3 mg para miembro inferior y 1 mg para miembro superior. Desde 1992 la asociación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF) como agente citotóxico a la terapia regional con melfalan ha aumentado las tasas de respuesta global hasta de 100%, con respuesta completas del 89%. Pese a las críticas el ensayo multicentrico ACOZOG 0020 con 133 pacientes de diez centros participantes, que comparo la terapia regional con melfalan y TNF frente a melfalan solo, no refrenda estos datos y si evidencia una mayor toxicidad local grado IV.²³ en la revisión de Deroose de 20 años de experiencia en el uso de factor de necrosis tumoral alfa en perfusión aislada de extremidad en melanoma en un solo centro, mostro respuesta global del 89%. Respuesta completa 61% y respuesta parcial 28%. La comparación de dosis altas (extremidad superior 3mg y extremidad inferior 4mg) frente a dosis bajas (1mg extremidad superior y 2mg extremidad inferior) mostro mayores tasas de respuesta completa y mayor tiempo libre de recurrencia local en el grupo de dosis altas.²⁴

CALCULO DE LA DOSIS DEL AGENTE CITOTOXICO

Para la estimación de la dosis, del agente citotóxico, se han descritos cálculos con base en el peso, volumen de la extremidad, superficie corporal total, volumen ideal y real de la extremidad

con el objetivo de alcanzar una mayor dosis respuesta y minimizar la toxicidad regional y sistémica. En general **la dosis calculada para melfalán** en la mayoría de las series son basadas en el volumen de la extremidad a perfundir o en el peso corporal del paciente, 1.2 mg /kg para las lesiones de las extremidades inferiores y 0.8 mg / kg para la extremidad superior. El melfalán es hidrofílico, con avidez por el músculo en lugar de grasa, Por tanto, se consigue mayor efecto toxico local al realizar calculo basados en el peso del paciente, lo que logra reducirse con **cálculos basados en el peso corporal real** que disminuye sustancialmente las tasas de toxicidad local grave mientras mantiene tasas de respuesta completa.¹⁶ La dosis de melfalan **calculado por unidad de volumen de la extremidad** a infundir mediante desplazamiento de mediciones del perímetro circunferenciales y modelado por ordenador permite la administración de dosis mayor con efecto cito toxico adverso controlado.²⁵(**anexo 2**). La dosis predefinido por volumetría para la extremidad inferior es 10-11mg/litro y para la extremidad superior 13mg/litro. El entendimiento de la distribución del melfalán por el modelos de 2 compartimiento en la extremidad: vascular (central) y extra-celular (periférica) músculo, grasa y tejido celular subcutáneo. En virtud a esto, la **volumetría por tomografía de la extremidad**, tomando las mismas referencias anteriores, El volumen de la extremidad se deriva de la segmentación automática de datos basado en unidades Hounsfield (UH) arriba de 200 HU, eliminando aire circundante y el tejido graso. La **volumetría de extremidad corregida** (tomando en cuenta el peso ideal) para aproximación al verdadero volumen de la extremidad, sobre todo en pacientes obesos y con ello minimizar los riesgos de toxicidad, se multiplica el volumen del miembro medido por el cociente del peso corporal ideal y el peso corporal real.²⁶

SIGNIFICADO DE LA PERUSION

Dentro de las técnicas descritas de quimioterapia regional de extremidad, están descritas, la infusión aislada de extremidad (IAE), perfusión aislada de extremidad (PAE) y la perfusión con hipertermia aislada de extremidad (HPAE).²⁷ teniendo a este último como el estándar de tratamiento, dado sus resultados superiores en respuesta completa, y mantenimiento de la respuesta. Aunque sujeta a variaciones la técnica de perfusión aislada de extremidad hipertérmica ha sido adoptada por la mayoría de instituciones con experiencia en el manejo de melanoma. Peter Bryant ofrece la descripción más próxima a la utilizada por nuestra institución. El nivel y la concentración de la infusión a perfundir se mantienen oxigenada y constante durante toda la perfusión. El total de la dosis se administra en el oxigenador fraccionada en cuatro tiempos. Con temperatura promedio en el perfusor de 41-42°C y en tejido de 40°C. Se

establece un flujo rápido 1,250 ml / min por 80-90 min. Permitiendo la exposición del agente citotóxico y con captación rápida potenciada por la hipertérmica, y la disminución de la toxicidad por el barrido constante venoso.²⁸

VENTAJAS DE LA HIPERTERMIA

Cavalieri en 1967 describe la asociación de hipertermia a la perfusión aislada de extremidad argumentando labilidad de las células neoplásicas a temperaturas mayores a los 39°C. Esta hipertermia genera, aumento del flujo sanguíneo local, aumento de la permeabilidad de la membrana celular, el metabolismo celular acelerado y finalmente la proteólisis tumoral. Que contribuyen a la absorción del agente citotóxico. Se ha definido **Normotermia 36-38.4°C. Hipertermia leve 38.5-40°C. Hipertermia verdadera 40.1-42°C**. Experimentalmente se ha documentado aumento de captación de las células tumorales por el melfalan a temperaturas de 42° en modelos animales. Los niveles de hipertermia sugeridos en la mayoría de las series estando en intervalo de **termostabilidad es de 38-40°C**, (normotermia e hipertermia leve).¹⁶ Un estudio retrospectivo no encontró aumento en la tasa de respuesta ni el mantenimiento de la respuesta con temperaturas por encima de esta y si la asociación con toxicidad local.²⁰ La hipertermia: es alcanzada mediante la el calentamiento de la mezcla de infusión en la bombas del perfusor. La temperatura de la extremidad es evaluada en 3 áreas de la extremidad (pie, pantorrilla, muslo / mano, antebrazo y la parte superior del brazo). La profundidad de las agujas de los termómetros, son a nivel subcutáneo y sub aponeurotico.^{29, 30, 31}

ASPECTOS TECNICOS DEL PROCEDIMIENTO DE PERFUSION AISLADA. (Anexo 3)

EVALUACION DE LA TOXICIDAD LOCAL Y SISTEMICA.

Los efectos no benéficos de la perfusión aislada de extremidad, los podemos dividir en efectos indeseables, toxicidad local y toxicidad sistémica.³²

Toxicidad local. Se ha asociado a la exploración vascular, hipertermia, los agentes citotóxicos, condiciones propias de los vasos (aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva crónica, insuficiencia venosa) intervención vascular periferia previa, enfermedad autoinmunes con afección de tejidos blandos, diabetes, temperatura media del procedimiento de perfusión arriba de 40°C, sexo femenino, cálculo de dosis de agentes citotóxico basados en el peso corporal total

en paciente con obesidad, sobre todo con el uso de melfalan (mayor captación de melfalán en el músculo en comparación con la grasa) y factor de necrosis tumoral alfa (por su daño endotelial) y el nivel de perfusión proximal (axilar e iliaco).^{16,32} El sistema de **Clasificación de Weiberdink.**³⁵ (anexo 4)

Toxicidad sistémica. Generalmente se presentan como complicaciones cardiopulmonares o sepsis y leucopenia (mielosupresión) debido al escape de melfalán a la circulación sistémica, y en menor frecuencia por factor de necrosis tumoral alfa y aún menos frecuente con el uso de actinomicina o doxorubicina. La evaluación se realiza con pruebas función hepática función renal, tiempos de coagulación y biometría hemática. El riesgo y severidad de mielosupresión está en relación directa al porcentaje de fuga de melfalán. La mortalidad atribuida a toxicidad sistémica definida como la muerte ocurrida entre los 30 días posterior al procedimiento de perfusión aislada de extremidad se encuentra 05-1%^{11,16,36}

Efectos indeseables. La morbilidad a largo plazo se observa hasta en el 44% de los pacientes. Linfedema 28%, pigmentación y acartonamiento de piel 12%, neuropatía e hipersensibilidad al dolor 22%, rigidez del tobillo 15%, atrofia muscular o fibrosis 11%, cicatrización retardada 4%. Infecciones recurrentes 3%.³³ linfedema a menudo se puede atribuir a la disección linfática concomitante, sin embargo la restricción de movimiento en la articulación del tobillo es reportado como la principal causa de marcha antalgica hasta en el 25% de los pacientes.³⁴ Finalmente un 15% de los pacientes tienen algún grado de insuficiencia funcional crónica de la extremidad perfundida, principalmente a través de la atrofia muscular o fibrosis y / o neuropatía, que se asocia con el grado de toxicidad aguda de las primeras horas pos operatorias.³⁵

EVALUACION DE LA RESPUESTA A LA PERFUSION AISLADA DE EXTREMIDAD

Los resultados locales logrados con la perfusión fueron definidos de acuerdo a los criterios de la organización mundial de la salud (**WHO**) Determinada por dos observaciones con menos de 4 semanas de diferencia. **Respuesta completa:** desaparición de todas las lesiones de la extremidad afectada. **Respuesta parcial:** disminución mayor al 50% del número de lesiones y/o volumen de la lesión. **Sin respuesta:** disminución del 50% o menor del número de lesiones y/o volumen de la lesión. **Progresión:** incremento de al menos 25% en el tamaño de la lesión o presencia de nuevas lesiones.¹¹ Una revisión de Georgia Beasley considera la evaluación de la respuesta definitiva como los cambios obtenidos luego de tres meses del procedimiento.³⁶

^{37,38} El porcentaje de respuesta completa reportados en la literatura varían en un 60% y de respuesta parcial del 30%, 10% enfermedad estable y 4% progresión de la enfermedad.

Tiempo de mantenimiento de la respuesta. Aún no está claro pero parece haber una relación directa entre el grado de respuesta y el tiempo de mantenimiento de la respuesta con el grado toxicidad presentada. Los pacientes que presentan toxicidad grado I, suelen tener respuesta parcial y de menor duración con respecto a los pacientes con nivel de toxicidad II y III.³⁸

Supervivencia específica definido como el periodo de vida en meses, luego de perfusión de extremidad, hasta la muerte por melanoma, fue a 5 años (60 meses) en los casos de respuesta completa del 49% y alrededor del 25% para los pacientes desarrollan una respuesta parcial, con una mejor calidad de vida comparado con pacientes manejados con otras terapias locoregionales. Sin mejoría en la sobrevida global.^{40, 41}

Tasa de salvamento de la extremidad en pacientes con enfermedad no resecable es del 96%. El porcentaje de recurrencia locoregional después de una perfusión exitosa con respuesta completa es del 46%. Y la progresión rápida a la respuesta inicial, ha sido documentada hasta en un tercio de los pacientes.³⁸ Desafortunadamente, recurrencias locoregionales y a distancia son comunes después 54 y 61% respectivamente después de demostrar una respuesta completa dentro del primer año posterior a la perfusión.³⁹

TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA LOCAL POSTERIOR A PERFUSION.

Varía dependiendo la extensión de la enfermedad, y puede consistir de la escisión, la ablación por láser de CO₂, radioterapia, quimioterapia intralesional, immunoablation o la quimioterapia aislada de extremidad través de infusión aislada de extremidad o perfusión aislada de extremidad con o sin hipertermia. En situaciones de persistencia de lesiones luego de una respuesta parcial o recurrencia se puede recurrir a la **re-perfusión** o a la infusión aislada de extremidad. La respuesta encontrada en los casos de reperfusión de lesiones en tránsito en pacientes que previamente presentaron algún tipo de respuesta parcial o completa, llega hasta el 43% y toxicidad grado III de Wieberdink en el 20%. Chai Y. reporto en San Antonio Military Medical Center, San Antonio, TX, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL hospital y la universidad South Florida, Tampa. Florida. 44 pacientes llevador a reperfusión de extremidad o infusión aislada de extremidad con toxicidad aceptable, grado III 11% y grado IV 3.5%. Todo parece indicar que la mayoría de los pacientes toleraron la repetición de quimioterapia regional con leve aumento de la toxicidad, y manteniendo igual tasa de respuesta y una mayor respuesta de los pacientes llevados a re perfusion con hipertermia frente a infusión aislada.^{30, 42}

MANEJO SISTEMICO.

El estadio IV con una supervivencia global de 7,5 meses y una una de supervivencia a los 5 años, de 6% representa un desafío en el manejo sistémico de estos pacientes. La quimioterapia sistémica con un solo agente como la dacarbacina (DTIC) ha reportado respuesta hasta el 20%, con sólo 5 a 6 meses de duración de la respuesta, y respuesta completa en el 5%. No se encontraron mayores respuesta ni beneficios en la sobrevida global en la combinación de esquemas de quimioterapia con dacarbacina, cisplatino, tamoxifeno. La terapia con inmuno moduladores, IL-2 ha logrado respuestas del 15% a 20% con algunos duraderos y una toxicidad significativa, incluyendo edema pulmonar y shock. La terapia blanco (vemurafenib, ipililumab) ha logrado tener mejor respuesta hasta 30% a 50%, pero no ha mostrado mejorar la sobre vida especifica. ^{43,44}

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El melanoma de piel es una neoplasia con alta mortalidad, aunque representa 1% de las patologías oncológicas, esta afecta a pacientes en edad productiva y la ubicación en extremidades condiciona un importante problema incapacitante con repercusión social y económica. El aumento en el diagnóstico de melanoma en extremidades cada vez en etapas más temprana de la enfermedad, exigen un cambio en la terapéutica, con la implementación de alternativas de tratamiento para la forma local regional de diagnóstico inicial o recurrente.

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Cuanto mejora la quimioterapia regional, perfusión aislada de extremidad, en el control local y regional de las lesiones satélites y en tránsito en melanoma de extremidad comparado con otras opciones de manejo, amentando el periodo libre de enfermedad y el mantenimiento de extremidad funcional.

6.- JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Las lesiones satélites se presentan en el 6% de los casos nuevos de cáncer de piel tipo melanoma (etapas IIIB Y IIIC) y en 33% corresponde a formas de recurrencia después de tratamiento. Aunque en la historia natural de la enfermedad no siempre sigue una ruta ordenada, en la mayoría de los casos las lesiones satélite y en tránsito son un factor pronostico adverso y predicen rápida progresión de la enfermedad a distancia. La literatura mundial muestra la terapia de perfusión aislada de extremidad como una herramienta de manejo en estas situaciones con resultados superiores a otras modalidades. Se necesita conocer, analizar la experiencia y los resultados Institucionales, para la implementación de esta opción de tratamiento en el arsenal de tratamiento del INCan.

7.- HIPÓTESIS.

El control local regional de lesiones satélite y en tránsito con perfusión aislada de extremidad, se traduce en aumento del periodo libre de enfermedad (PLE) y puede tener influencia supervivencia global (SG).

8.- OBJETIVO GENERAL.

Demostrar que la perfusión aislada de extremidad, en el manejo de lesiones satélite y en tránsito en melanoma de extremidades es una opción de tratamiento que mejora el periodo libre de enfermedad local, mantenimiento de extremidad funcional y puede influir en la sobrevida global en pacientes sin enfermedad metastásica a distancia.

9.- OBJETIVO ESPECIFICO.

- Evaluar la respuesta local lograda con perfusión aislada de extremidad (PAE) en pacientes con melanoma de extremidades en enfermedad recurrente en tránsito y satélite
- Evaluación de las complicaciones intraoperatorias, mortalidad y morbilidad asociado al procedimiento de PAE.
- Identificación de la toxicidad local y sistémica con el procedimiento PAE.
- Identificación de factores predictores de toxicidad y complicaciones pos quirúrgicas en PAE
- Comparación del tiempo de preservación de extremidad funcional en pacientes llevados a PAE frente a otras modalidades de manejo.
- Identificación del periodo libre de enfermedad, tiempo libre de progresión a enfermedad sistémica y sobrevida global de los pacientes llevados a PAE frente otras modalidades de manejo de la lesión en tránsito y satélite

10.- MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO.

Casos y control retrospectivo.

UNIVERSO, POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA.

Pacientes con diagnóstico de melanoma de extremidades manejadas en el Instituto Nacional de Cancerología, de México que en algún momento de su enfermedad requirieron ser llevados a perfusión aislada de extremidad (PAE) en un periodo de 10 años comprendido desde enero 2004 a enero de 2015. Se realizó un muestreo por inclusión continua de 34 casos de PAE de melanoma por lesiones satélites y en tránsito sin enfermedad a distancia de los cuales cuatro pacientes no cumplieron criterios de inclusión o tenían criterio de exclusión. Esta población fue comparada con 30 pacientes con melanoma de extremidad que presentaron lesiones satélites y en tránsito sin enfermedad a distancia que recibieron otra terapia diferente a la PAE y presentaron características similares, para la homogenización de grupos (figura 1).

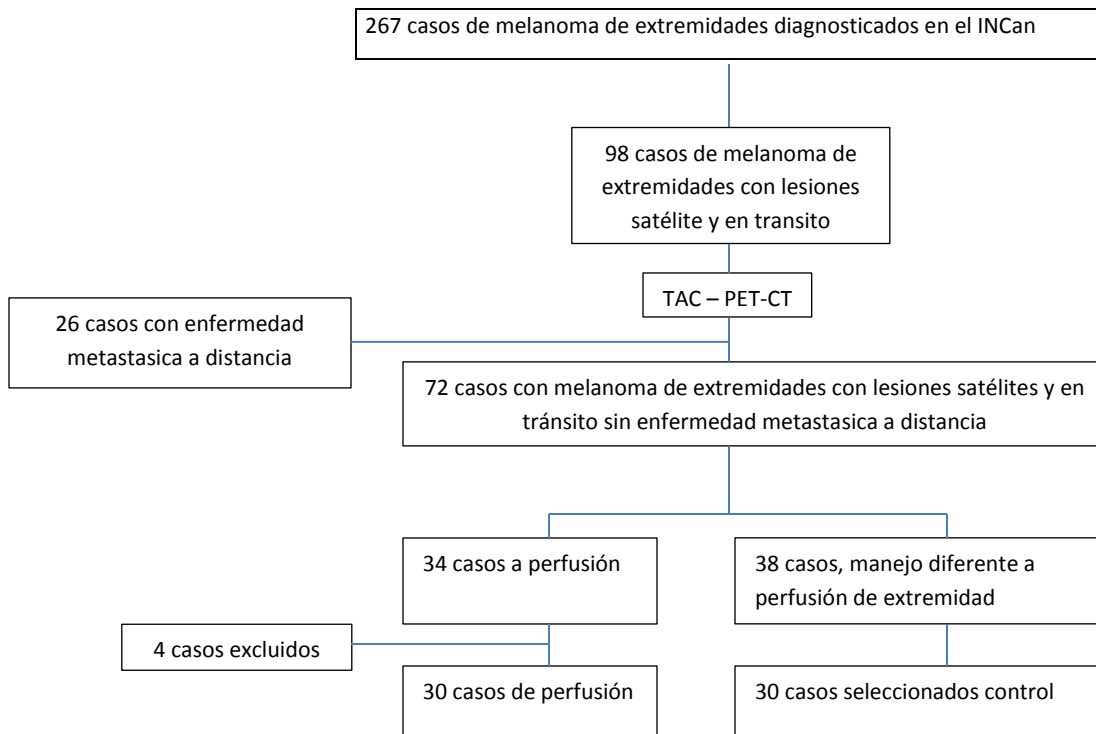


Figura 1. Selección de pacientes del estudio

CRITERIOS DE INCLUSION PARA PACIENTES LLEVADOS A PERFUSION DE EXTREMIDAD

1. Diagnóstico clínico e histopatológico de melanoma de extremidad por toma de biopsia o revisión de laminillas realizada en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan)
2. Pacientes con confirmación clínica e histopatológica de lesiones satélites o en tránsito en el INCan, sin evidencia de enfermedad metastasica a distancia
3. Pacientes con buen estado general (karnofsky >70%)
4. Capacidad del paciente de costear el tratamiento con perfusión aislada de extremidad. (En México la terapia con perfusión aislada de extremidad no es incluida en el programa subrogado de salud de enfermedades catastróficas como el cáncer tipo melanoma)
5. Pacientes llevados a procedimiento de perfusión aislada de extremidad en el INCan realizada de manera completa.
6. Pacientes en los que pudo ser evaluada la respuesta a la perfusión y vigilados al menos por un periodo 6 meses.
7. Pacientes con los criterios anteriores manejados en el INCan entre enero de 2004 a enero de 2015 con expediente clínico completo en el INCan.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA PACIENTES LLEVADOS A PERFUSION DE EXTREMIDAD.

1. Pacientes con identificación de metástasis a distancia por clínica e imagen (TAC o PET-CT).
2. Pacientes en quienes el procedimiento de PAE fue suspendido intraoperatorio antes cumplir < 80% del tiempo estándar de perfusión por fallas técnicas o médicas.
3. Pacientes que continuaron el periodo evaluación de la respuesta y vigilancia posterior a la perfusión en otras instituciones de salud

CRITERIOS DE INCLUSION DE PACIENTES GRUPO CONTROL

1. Diagnóstico clínico e histopatológico de melanoma de extremidad por toma de biopsia o revisión de laminillas realizada en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan)
2. Pacientes con confirmación clínica e histopatológica de lesiones satélites o en tránsito en el INCan, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia
3. Pacientes que eligieron otra opción de manejo diferente a perfusión aislada de extremidad. (por razones económicas o preferencias terapéuticas)
4. Pacientes en los que pudo ser evaluada la respuesta a tratamiento y vigilados al menos por un periodo 6 meses.
5. Pacientes con los criterios anteriores manejados en el INCan entre enero de 2004 a enero de 2015 con expediente clínico completo en el INCan.

CRITERIOS DE EXCLUSION DE PACIENTES GRUPO CONTROL

1. Pacientes con identificación de metástasis a distancia por clínica e imagen (TAC o PET-CT).
2. Pacientes en mal estado general o Karnofsky menor 50% al momento de identificación de lesiones satélites y en tránsito.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

Tabla 1. Variables del estudio.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO/ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN (CODIFICACIÓN)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Se preguntará por los años cumplidos	Cuantitativa Razón	Años
Sexo	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Se observarán las características fenotípicas propias de cada sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino
Escala de Karnofsky.	Forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias	Se otorgarán los puntajes de la escala de rendimiento que oscilan entre 0 y 100	Cuantitativa	Porcentajes
Localización anatómica	Términos descriptivos que ayudan a identificar posiciones relativas y direcciones dentro de una especie faunal	Se valorará sitio anatómico de afección	Cualitativa Nominal	Lugar de afección
Estadio clínico	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo	Se clasificará de acuerdo a escalas establecidas	Cualitativa Nominal	Temprano Avanzado Metastásico
Amputación	Corte y separación de una extremidad del cuerpo mediante cirugía	Se indicará si se realizó	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
Tipo histológico	Tipo de tejido identificado en el estudio microscópico	Se clasificarán de acuerdo a descripción microscópica	Cualitativa nominal	
Adyuvancia	Es la quimioterapia que se otorga posterior al tratamiento quirúrgico	Se indicará si se administró.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
Progresión	Crecimiento y diseminación de un tumor a pesar del tratamiento	Se mencionará si se presentó	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
Periodo libre de enfermedad	Tiempo donde no hay datos de alteración perjudicial del estado de salud	Se medirá este tiempo	Cuantitativa Razón	Meses
Recurrencia	Reaparición del tumor maligno tras un periodo de ausencia de enfermedad.	Se medirá este tiempo	Cuantitativa Razón	Si No Meses
Fallecido	Muerte de una persona	Se mencionará si se presentó	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No

PROGRAMA GENERAL

En la base de datos de archivo clínico del INCan se identificaron bajo el diagnóstico de melanoma de extremidades 267 casos. 98 casos de melanoma de extremidades presentaron lesiones satélite y en tránsito en algún momento de su enfermedad. 72 casos en el momento de identificar las lesiones satélites y en tránsito no tenían enfermedad metastásica a distancia. También se revisó en la base de datos de procedimientos quirúrgicos programados y realizados desde enero del INCan de enero de 2004 a enero de 2015 con el procedimiento quirúrgico: **perfusión aislada de extremidad (PAE) – cateterización de vasos.**

Se realizó muestreo por inclusión continua obteniendo 34 expedientes de **pacientes llevados a perfusión aislada de extremidad** por diagnóstico de melanoma, los cuales fueron corroborados con el expediente electrónico en el sistema INCanet, expedientes físicos de archivo clínico y la descripción de procedimiento quirúrgico de PAE. Los pacientes llevados a perfusión aislada de extremidad, en nuestra institución cumplieron las indicaciones y contraindicaciones recientemente actualizados por Omgo E. Nieweng. En el estudio de melanoma de Australia. Cuatro casos fueron excluidos de esta revisión por no cumplir criterios de inclusión y exclusión. Un paciente presentó tiempo de perfusión <50% del tiempo estimado. Un paciente presentaba enfermedad metastásica a distancia. Dos pacientes continuaron su manejo complementario y seguimiento fuera de la institución. (tabla 2)

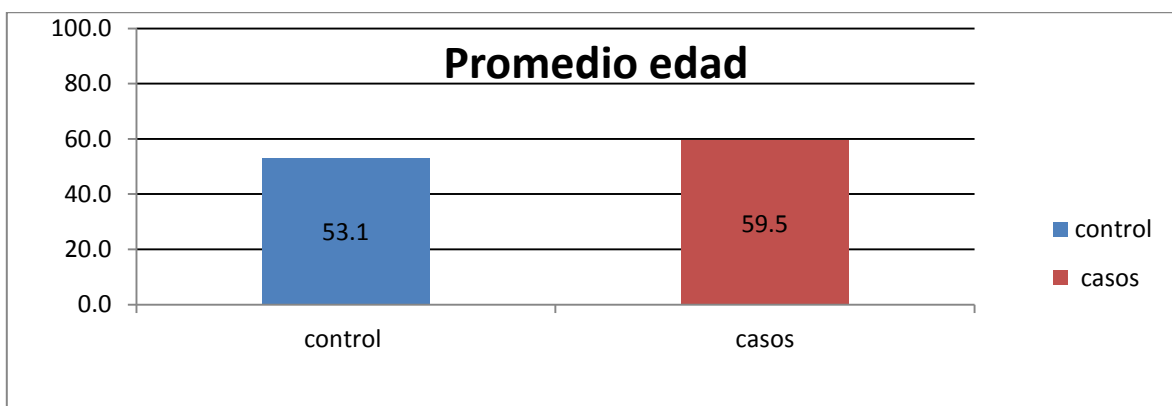
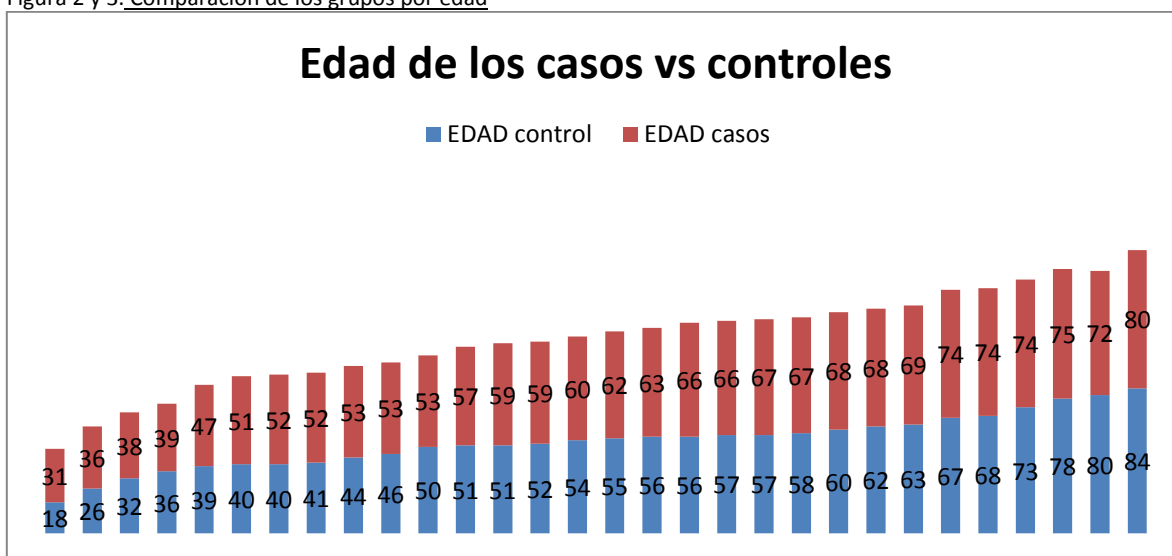
En nuestra institución los pacientes con diagnóstico de melanoma de extremidades en los cuales se identifican lesiones en tránsito son evaluados con TAC o PET-CT para descartar enfermedad metastásica a distancia. Los pacientes con identificación de enfermedad metastásica a distancia no son candidatos a manejo con PAE y son candidatos a manejo sistémico o paliativos concomitante con otras técnicas para el control de la enfermedad locoregional. El número o tamaño de lesiones en tránsito, no fue un criterio para selección de pacientes llevados a perfusión aislada de extremidad en nuestra institución.

El **grupo control** fueron pacientes con melanoma de extremidades con lesiones satélites y en tránsito en algún momento de su enfermedad sin presencia de enfermedad metastásica a distancia. En el pareamiento de grupos se tuvieron en cuenta las variables: género, edad, peso, etapa clínica de inicio, extremidad afectada, número de lesiones. 30 casos fueron elegidos cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión para este grupo y características similares para la homogenización de grupos. (tabla 3) (figura 2 y 3.)

Tabla 2. Comparación de variables entre grupos.

Variable	Promedio control	Desviación estándar control	Promedio casos	Desviación estándar casos	p
Edad (años)	53.1	15.2	59.4	12.4	0.083
Peso	64.90	10.10	70.63	11.20	0.041*
Talla	1.60	0.09	1.63	0.09	0.201
IMC	25.61	4.13	27.16	3.84	0.137
ISCT	1.68	0.15	1.79	0.17	0.012*
	Proporción Hombres controles	Proporción mujeres controles	Proporción hombres casos	Proporción mujeres casos	
Sexo	0.333	0.666	0.46	0.54	0.291

Figura 2 y 3. Comparación de los grupos por edad



DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE PERFUSIÓN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MEXICO (INCan)

En el **acondicionamiento preoperatorio** los pacientes, fueron hospitalizados un día previo a la cirugía, con evaluación de pruebas de función hepática, tiempos de coagulación y biometría hemática, para tener línea de base la vigilancia de toxicidad sistémica posterior a la perfusión. Se instaló catéter venoso central, con el fin de monitorización intra y pos operatorio, de la presión venosa central. La intervención quirúrgica se llevó a cabo en quirófanos del INCan, por el departamento de piel y partes blandas del servicio de cirugía oncológica. El grupo quirúrgico estuvo integrado por los cirujanos oncológicos adscritos con realización de actividad docente asistencial y el grupo de residentes de cirugía oncológica correspondiente a dicha rotación. Los pacientes recibieron anestesia general. Los medicamentos empleados, en el 98% de los casos fueron melfalan como único agente o en combinación con factor de necrosis tumoral alfa. La dosis de melfalan fue **calculada por unidad de volumen de la extremidad** a infundir mediante desplazamiento de mediciones del perímetro circunferencial y modelado por computador y la dosis de melfalan 3mg para el miembro superior y 4mg miembro inferior.²⁵ (figura 4, 5 y 6) Procedimientos complementarios, a la perfusión como tumorectomía o linfadenectomía, inguinofemoral, pélvica o axilar, fueron realizados con mínima morbilidad durante el proceso de exploración vascular. Realizada la venotomía y arteriotomía se continúa con la colocación de cánulas 12-16 fr, conexión al sistema de tubería del circuito de circulación extra corporea (figura 7) El aislamiento de la extremidad perfundida se realiza con venda de Esmarch la cual es fijada con una pinza de Steinmann a nivel de la cresta iliaca o del pliegue axilar, alrededor la raíz de la extremidad para comprimir los vasos más pequeños en los músculos y tejido subcutáneo. Entre tanto la mezcla en la bomba de perfusión es preparada y cebada con 250ml de solución de lactato Ringer, un paquete glóbulos rojos (240ml), 30ml de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) al 8.4% y 2500 UI de heparina (0.5ml). Iniciamos anticoagulación sistémica con heparina no fraccionada a 3.3mg/kg de peso. Para la evaluación de fugas, administramos a nivel sistémico 5mg de pirofosfatos para la estabilización y un radiotrazador a la circulación sistémica, 2 mci de tecnecio⁹⁹. 15 minutos posteriores adicionamos a la mezcla en el perfusor 5mg de pirofosfato y 20mci de tecnecio⁹⁹. Establecemos un volumen circulatorio para extremidad superior a 300 ml/min y extremidad inferior a 500ml/min. Comprobada la ausencia de fuga o ganancias en el circuito de perfusión con respecto a la circulación sistémica, iniciamos la hipertermia. Previamente se ha colocado un termómetro subcutáneo proximal y otro subaponeurotico distal en la extremidad perfundida. La temperatura central también es vigilada. Elevamos la temperatura de la mezcla de perfusión a 40- 41°C y monitorizamos la

temperatura de la extremidad a 39-40°C. (figura 8). La adición de la quimioterapia a la mezcla inicia con melfalan, veinte minutos posteriores se administró el factor de necrosis tumoral alfa. El tiempo de perfusión planeado fue de 60 minutos que estuvo sujeto a indicadores de fuga. Los pacientes fueron llevados a la unidad de cuidados intensivos para monitorización inicial de toxicidad local y sistémica en las primeras 24 horas y luego vigilados en piso de hospitalización. A su egreso los pacientes fueron citados a los 8 y 15 días a la consulta de curaciones del servicio de melanomas y monitorización de la anticoagulación con el servicio de clínica de trombosis del grupo de hematología. Aunque se ha descrito respuesta a la perfusión hasta 9 meses posterior al procedimiento. La mayoría de las instituciones califican la respuesta al cabo de tres meses pos perfusión. Posteriormente evaluados en la consulta de melanomas cada dos a tres meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará estadística descriptiva, rangos, frecuencias y porcentajes mediante el programa SPSS para Windows, análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, se construirán gráficas de supervivencia y comparación mediante el test del Log-Rank de los pacientes tratados con el diagnóstico de melanoma de extremidades con lesiones satélite y en tránsito en el Instituto Nacional de Cancerología.

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

La Ley General de Salud.

Reglamento de la Ley General en materia de Investigación en Salud título Segundo.

Artículo. 16, en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo. 17, donde considera este tipo de estudios como Investigación sin riesgo, por lo anterior, no requiere de la obtención de consentimiento informado de acuerdo con lo establecido en el Art. 23.

11.- RESULTADOS.

Las características de los grupos de estudio se describen en la tabla 2 y 3. La mediana de edad de los pacientes con diagnóstico de melanoma llevados a perfusión en nuestra institución fue de 59.5 años (31-80 años) y grupo control de 53.1 años. No encontramos predilección de género en los pacientes llevados a perfusión de extremidad por melanoma, 53.3% mujeres, pero si en el grupo de manejo diferente a perfusión de extremidad 66.6% mujeres. La obesidad descrita como un factor predictor de toxicidad local en perfusión aislada de extremidad, en este estudio 43.3% se encontraba en pre-obeso y el 23.3% en obesidad tipo I. El índice de masa corporal predominante en el grupo control estuvo 25.5-29.9 (pre- obeso) 40%. La extremidad más afectada fue el miembro pélvico 96.6% % en los pacientes perfundidos y 83% en el grupo control.

El 63.3 % de los pacientes llevados a perfusión, fueron diagnosticados inicialmente en ECIII. 1 paciente en etapa clínica IIIA, 14 pacientes en EC IIIB y 4 en EC IIIC. En los pacientes no perfundidos 66.6% correspondían a ECIII.

El tiempo entre el diagnóstico inicial de melanoma y el desarrollo de lesiones en tránsito (como enfermedad recurrente regional) fue 13 meses para el grupo de pacientes llevados a perfusión y 16.3 meses para los pacientes llevados a otro manejo diferente a perfusión de extremidad, el promedio de lesiones en tránsito que presentaron los grupos fue 7 y 2.3 lesiones respectivamente.

La indicación más frecuente de llevar a perfusión aislada de extremidad fue la recurrencia en forma de lesiones en tránsito en 28 pacientes (93.3 %) de los casos. El 89.9% de los pacientes tenían 3 o de tres lesiones, se encontró presencia de lesiones satélites en 10 pacientes (33.3%), y coexistencia de enfermedad ganglionar al momento de indicación de la perfusión en cuatro pacientes (13.3%). En tres pacientes llevados a perfusión la indicación fue una sola lesión en tránsito con diámetro superior a 5 cm. En seis casos los pacientes presentaban más 10 lesiones en tránsito. En tan solo dos casos la perfusión aislada de extremidad, fue usada como manejo inicial en pacientes que al momento del diagnóstico se encontraban con lesiones en tránsito (N2c y N3c).

TABLA 2. Descripción del grupo llevado a perfusión aislada de extremidad

GENERO	NUMERO DE PACIENTE	% DE PACIENTES
Hombres	16	53.3%
Mujeres	14	46.7%
EDAD PROMEDIO	59.5 AÑOS (31-80 años)	
ETAPA CLINICA DE DIAGNOSTICO INICIAL		
I	2	6.66%
II	8	26.65
IIIA	1	3.33%
IIIB	16	53.3%
IIIC	3	10%
IV	0	0%
INDICE DE MASA CORPORAL. (IMC)		
Normal	10	33.3%
Pre obeso (25-29.9)	13	43.3%
Obesidad Tipo I (30-35)	7	23.3%
EXTREMIDAD AFECTADA		
Miembro toracico	1	3.4%
Miembro pelvico	29	96.6%
NUMERO DE LESIONES EN TRANSITO		
< 3 lesiones	3	10%
3-6 lesiones	13	43.3%
> 6 lesiones	14	46.6%
INDICACION DE PERFUSION		
Diagnostico inicial	2	6.7%
Recurrencia	28	93.3%
NIVEL DE LA PERFUSION		
Axilar	1	3.4%
Iliaco	14	46.6
Femoral	15	50%
TOXICIDAD LOCAL (Weiberdink.)		
Grado I	5	16.67%
Grado II	20	66.67%
Grado III	4	13.3%
Grado IV	0	0%
Grado V	1	3.33%
TIPO DE RESPUESTA (WHO)		
Respuesta completa	7	23.3%
Respuesta parcial	16	53.3%
Enfermedad estable	1	3.33%
Progresion	3	13.3%
TOTAL DE PERFUSIONES POR MELANOMA	30 PERFUSIONES (2 reperfusiones)	100%
TOTAL DE PACIENTES	28 PACIENTES	100%

TABLA 3. Descripción grupo control. Pacientes con manejo diferente a perfusión de extremidad

GENERO	NUMERO DE PACIENTE	% DE PACIENTES
Hombres	10	33.33%
Muejeres	20	66.66%
EDAD PROMEDIO	53.1 AÑOS (26-84 años)	
ETAPA CLINICA DE DIAGNOSTICO INICIAL		
I	4	13.3%
II	6	20%
IIIA	1	3.3%
IIIB	4	13.3%
IIIC	15	50%
IV	0	0%
INDICE DE MASA CORPORAL. (IMC)		
Normal	15	50%
Pre obeso (25-29.9)	12	40%
Obesidad Tipo I (30-35)	3	10%
EXTREMIDAD AFECTADA		
Miembro toracico	5	16.3%
Miembro pelvico	25	83.3%
NUMERO DE LESIONES EN TRANSITO		
< 3 lesiones	18	60%
3-6 lesiones	11	36.6%
> 6 lesiones	1	3.3%
TRATAMIENTO IMPLEMENTADO		
Ninguno	2	6.6%
Reseccion marginal	18	60%
Radioterapia	8	26.6%
Quimioterapia sistematica	2	6.6%
TOTAL DE PACIENTES GRUPO CONTROL	30	100%

12.- DISCUSIÓN.

13.- CONCLUSIONES.

14.- BIBLIOGRAFIA.

1. Jeffrey M. Farma, Nandini Kulkarni. Surgical Management of Primary and Recurrent Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 24. 2015. 239–247
2. Malcolm Hart Squires III & Keith A. Delman. Current Treatment of Locoregional Recurrence of Melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2013. 15:465–472
3. Globocan 2012. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.
4. Georgia Beasleyr. In-transit Melanoma Metastases: Incidence, Prognosis, and the Role of Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015. 22:358–360
5. Jordi Rex. Management of Primary Cutaneous Melanoma of the Hands and Feet: A Clinicoprognostic Study. *Dermatol Surg* 2009;35:1505–1513
6. Sanlorenzo. Melanoma of the lower extremities: foot site is an independent risk factor for clinical outcome. *International Journal of Dermatology* 2015
7. Thomposon. Long-term Results of Hyperthermic, Isolated Limb Perfusion. For Melanoma. A Reflection of Tumor Biology. *Ann Surg* 2007;245: 591–596
8. Gil B. Ivry. Role of Sun Exposure in Melanoma. *Dermatol Surg* 2006;32:481–492
9. Martínez-Said H, Barrón-Velazquez E, Cuellar-Hubbe M, *et al*. Epidemiology of cutaneous melanoma Mexico (1980–2002). *Eur J Surg Oncol* 2004; **30**: 119–165.
10. Morton D, Eilber FR, Malmgren RA, Wood WC. Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery*. 1970;68(1):158–63. discussion 163-4.
11. Thompson. Local and Regional Therapies for Melanoma: Many Arrows in the Quiver. JOHN F. Melanoma Institute Australia, North Sydney, New South Wales, Australia. *Journal of Surgical Oncology* 2014;109:295
12. Omgo E. Nieweg. Isolated Limb Perfusion with Melphalan for Melanoma. 1Melanoma Institute Australia, North Sydney, NSW, Australia. *Journal of Surgical Oncology* 2014;109:332–337
13. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, *et al*. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group trial Z0020. *J Clin Oncol*. 2006; 24(25):4196–201.

14. Kroon HM, Moncrieff M, Kam PC, Thompson JF. Outcomes following isolated limb infusion for melanoma. A 14-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(11):3003–13.
15. Michael Reintgen 1, Christian Reintgen. Regional Therapy for Recurrent Metastatic Melanoma Confined to the Extremity: Hyperthermic Isolated Limb Perfusion vs. Isolated Limb Infusion. *Cancers* 2010, 2, 43-50
16. C.L. Defty. Melphalan in Regional Chemotherapy for Locally Recurrent Metastatic Melanoma. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2012, 12, 53-60
17. Goldenberg G.J.; Lee M.; Lam H.Y.; Begleiter A. Evidence for carrier-mediated transport of melphalan by L5178Y lymphoblasts *in vitro*. *Cancer Res*. 1977, 37, 755-760.
18. John F. Thompson. Isolated Limb Perfusion for Melanoma: Effectiveness and Toxicity of Cisplatin Compared with that of Melphalan and Other Drugs. *World j. Surg*. 16, 227-233, 1992
19. Roger Olofsson. Melan-A specific CD8 β T lymphocytes after hyperthermic isolated limb perfusion: A pilot study in patients with in-transit metastases of malignant melanoma. *Int J Hyperthermia*, 2013; 29(3): 234–238
20. James Padsis. Pharmacotherapy of regional melanoma therapy. *Expert Opin. Pharmacother*. 2010. 11(1):79-93
21. Harald J.Hoekstra. Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma Metastases: Melphalan or *TNF-Melphalan Perfusion?. *Journal of Surgical Oncology* 2014;109:338–347. 2014
22. A. M. M. Eggermont. Regional treatment of metastasis: role of regional perfusion. State of the art isolated limb perfusion for limb salvage. *Annals of Oncology* 15 (Supplement 4): iv107–iv112, 2004.
23. Wendy R. Cornett. Randomized Multicenter Trial of Hyperthermic Isolated Limb Perfusion With Melphalan Alone Compared With Melphalan Plus Tumor Necrosis Factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *Journal of clinical oncology*. volume 24. number 25. september 1 2006.
24. Jan P. Deroose. 20 Years Experience of TNF-Based Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma Metastases: TNF Dose Matters. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:627–635.
25. Extremity volume calculation tool. <http://www.uk-essen.de/published/ilp-volume-calc-tool>.
26. Lars Erik Podleska. Drug dosage in isolated limb perfusion: evaluation of a limb volume model for extremity volumen calculation. *World Journal of Surgical Oncology* 2014, 12:8.

27. Georgia Beasley. Isolated Limb Infusion for In-Transit Malignant Melanoma of the Extremity: A Well-Tolerated but Less Effective Alternative to Hyperthermic Isolated Limb Perfusion. *Ann. Surg. Oncol.* Vol. 15, No. 8, 2008
28. Peter J. Bryant. Hyperthermic Isolated Limb Perfusion for Malignant Melanoma: Response and Survival *World J. Surg.* Vol. 19, No. 3, May/June 1995
29. Konstantinos Lasithiotakis. Hyperthermic isolated limb perfusion for recurrent melanomas and soft tissue sarcomas: Feasibility and reproducibility in a multi-institutional Hellenic collaborative study. *Oncology reports* 23: 1077-1083, 2010
30. Michael J. Mastrangelo. Intralesional Therapy for In-transit and Satellite Metastases in Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 24 (2015) 299–308
31. Cavaliere R. Selective heat sensitivity of cancer cells. *Biochemical and clinical studies. Cancer.* 1967;20(9):1351-81.
32. Thompson JF. Determinants of acute regional toxicity following isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res.* 1996;6(3):267-71.
33. Vrouenraets BC. Long-term functional morbidity after mild hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(5):503- 8.
34. Joaõ Pedreira Duprat Neto. Isolated limb perfusion with hyperthermia and chemotherapy: predictive factors for regional toxicity. *Clinics* 2012;67(3):237-24.
35. Wieberdink J. 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,
36. Michael E. Lidsky.MD; Georgia M. Beasley.MD. Predicting Disease Progression After Regional Therapy for In-Transit Melanoma. *Jama surg/vol* 148 (no. 6), June 2013
37. Raymond AK, Beasley. Current trends in regional therapy for melanoma: lessons learned from 225 regional chemotherapy treatments between 1995 and 2010 at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2011;213(2):306-316.
38. Therasse P. European Organization for Research and Treatment of Cancer; National Cancer Institute of the United States; National Cancer Institute of Canada. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-216.

39. Sharma K, Beasley G, Turley R, et al. Patterns of Recurrence Following Complete Response to Regional Chemotherapy for In-Transit Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2563-2571.
40. Thompson JF. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg*. 1997;132:903–7
41. Polk HC Jr. Post-perfusion recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:524.
42. Christy Y. Chai. A Multi-institutional Experience of Repeat Regional Chemotherapy for Recurrent Melanoma of Extremities. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:1637–1643.
43. Gary B. Deutsch. Metastasectomy for Stage IV Melanoma *Surg Oncol Clin N Am* 24 (2015) 279–298.
44. Gary B. Deutsch. Update on Immunotherapy in Melanoma *Surg Oncol Clin N Am* 24 (2015) 279–298
45. NCCN Guidelines Version 2. 2015. Melanoma. National Comprehensive Cancer Network. 2015

15.- ANEXOS.

Anexo 1.

Tabla 1 y 2. Clasificación ajcc 2002.

Estadificación Melanoma 2002		
T1	Lesión con Breslow menor de 1 mm	a) Sin ulceración
T2	Lesión con Breslow de 1 a 2 mm	
T3	Lesión con Breslow de 2 a 4 mm	b) Con ulceración
T4	Lesión con Breslow mayor de 4 mm	
N1	Un solo ganglio afectado	a) Micrometástasis
N2	Dos o tres ganglios afectados	b) Macrometástasis c) Lesiones en tránsito, satélites sin ganglios
N3	Cuatro o más ganglios afectados o lesiones en tránsito con ganglios metastásicos Micrometástasis: ganglios clínicamente negativos y después de ganglio centinela o disección electiva Macrometástasis: ganglios clínicamente positivos y después de disección terapéutica o extensión extracapsular	
M1a	Metástasis distantes a piel, tejido subcutáneo o ganglios con DHL normal	
M1b	Metástasis pulmonares con DHL normal	
M1c	Metástasis viscerales o cualquiera con DHL elevada	

	Estadios	Clínicos	
0	Tis	N0	M0
I A	T1a	N0	M0
I B	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
II A	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
II B	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
II C	T4b	N0	M0
III A	T1-4 a	N1 a	M0
	T1-4 a	N2 a	M0
III B	T1-4 a	N1 a	M0
	T1-4 a	N2 a	M0
	T1-4 b	N1 a	M0
	T1-4 b	N2 a	M0
	T1-4 a	N1 b	M0
	T1-4 a	N2 b	M0
	T1-4 a/b	N2c	M0
III C	T1-4 b	N1 b	M0
	T1-4 b	N2 b	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M1

ASPECTOS TECNICOS DEL PROCEDIMIENTO.

Exploración vascular: la cateterización de los vasos se debe realizar por debajo de la emisión de ramas colaterales, según el nivel elegido para la perfusión: Axilar, braquial, iliaco o femoral de lo contrario, se requiere la ligadura, evitando la fuga a la circulación sistémica. En el caso con pacientes de difícil tipo sanguíneo de consecución o que no aceptan transfusiones, 300 ml de sangre autóloga se extrae y se reservan para añadir al volumen de cebado del circuito extracorpóreo. **Exploración de vasos iliacos:** Vasos ilíacos externos se abordan a través de una incisión oblicua a nivel medio entre la cresta iliaca y el pubis con disección hasta los músculos de la pared abdominal anterior y creando el espacio retroperitoneal, encontrando ramas y bifurcaciones de los vasos iliaco, arterias circunflejo, epigástricos inferiores, vasos obturadores. La arteria y vena iliaca se aísla por debajo de la emergencia de esas ramas o en el menor de los casos requerir su ligadura, con el fin de minimizar la fuga sistémica. La venotomía y arteriotomía se realiza en sentido longitudinal siguiendo el eje mayor del vaso, se insertan los catéteres, se avanza hasta los vasos femorales.²⁹ **Exploración de vasos femorales:** la incisión se realiza a nivel inguinal, por debajo del ligamento inguinal, se identifica la vena safena y se aísla. Se continúa con la identificación de la vena y arteria femoral común y se refieren los vasos femorales externos. Una vez realizada la venotomía y arteriotomía se continúa con la Introducción de las cánulas a los vasos y conexión a sistema de tubería del circuito de perfusión.^{28, 29,30}

Tumorectomía o linfadenectomía complementaria tumorectomía o linfadenectomía, inguinal, pélvica o axilar, se realizados con mínima morbilidad durante el proceso de la exploración vascular, previamente al procedimiento de perfusión o advertida durante la exploración vascular hasta del 40%.^{15, 30}

Aislamiento de la extremidad. El aislamiento de la extremidad perfundida se logra con torniquete/venda de Esmarch la cual es fijada con una pinza de Steinmann a nivel de la cresta iliaca o del pliegue axilar, alrededor la raíz de la extremidad para comprimir los vasos más pequeños en los músculos y tejido subcutáneo, luego de establecer continuidad de la extremidad a perfundir con el circuito de circulación extracorpórea y de la anticoagulación.^{15, 30}

Establecimiento del circuito perfusor extracorpóreo – extremidad. El flujo de la perfusión se ajusta a 35-40 ml / l de volumen de la extremidad / min dependiendo de la fugas registradas durante el procedimiento, aproximadamente 1250ml por min. La presión de perfusión se mantiene en 15 mm Hg por debajo de la presión arterial media sistémica para lograr una adecuada oxigenación de los tejidos.

La solución perfundida. Consiste en 250-500 ml de lactato Ringer + 1 U de concentrado de glóbulos rojos, ya que el circuito requiere del cebado o purgado con 1 paquete de sangre, 10-30 ml de bicarbonato de sodio y 2500-5000 UI de heparina. El volumen total de la mezcla perfundida suele ser de 800- 1500ml.


Identificación de las fugas. Las tendencias en la monitorización del paciente en la presión venosa central, presión arterial, y frecuencia del pulso son estrictamente vigiladas, para reducir al mínimo el flujo entre compartimentos, los ajustes usuales se realizan en el dispositivo perfusor, y ajustes en la presión venosa central del paciente.²⁸

Adición del citotóxico al circuito de perfusión: una vez comprobada la ausencia de fugas o ganancias en la circulación a la extremidad, se adiciona el melfalan a la mezcla por 60 minutos.³⁰

Anticoagulación intraoperatoria

El lavado de la extremidad, ha tomado relevancia en el principio de “washout” de los productos de la lisis celular eliminados del espacio extravascular eliminados a la circulación de la extremidad y el circuito extracorpóreo, realizado con infusión de Solución cristalóide isotónica 500ml 1000ml que barren la extremidad al reservorio final durante 10 minutos.

Figura 6. Medición de la circunferencia de la extremidad



Nombre del Paciente:		Diagnóstico: Melanoma						
Registro:		Perfusión:						
Edad:								
P1	P2	Height	P mean	Diámetro	R1	R2	Pi	Volume
56	53	5	54.5	17.34789	8.673944	76.23731	3.141593	1181.825
53	51	5	37	11.77747	5.898732	34.67716	3.141593	544.708
51	46	5	48.5	15.43803	7.719015	53.58319	3.141593	935.931
46	41	5	46	14.64225	7.321127	53.59891	3.141593	841.930
41	37	5	39	12.41409	6.207043	38.52738	3.141593	605.187
37	33	5	35	11.14085	5.570423	31.02961	3.141593	487.412
33	33	5	33	10.50423	5.252113	27.58469	3.141593	433.299
33	35	5	34	10.82254	5.411268	29.28182	3.141593	459.958
35	32	5	33.5	10.66328	5.331631	28.42832	3.141593	446.523
32	29	5	30.5	9.708452	4.864226	23.65351	3.141593	370.135
29	26	5	27.5	8.753522	4.376751	19.15604	3.141593	300.902
26	22	5	24	7.639437	3.819719	14.59025	3.141593	229.183
22	22	5	22	7.002817	3.501409	12.25986	3.141593	192.677
22	22	25	22	7.002817	3.501409	12.25986	3.141593	962.887
				#DIV/0!		0	3.141593	0.000
				#DIV/0!		0	3.141593	0.000
				#DIV/0!		0	3.141593	0.000
				#DIV/0!		0	3.141593	0.000
Volumen Total								7932.463
Dosis Melalan mgz/L								0.010
Dosis Total de Melfalan								79.925

Figura 7. Exploración vascular y cateterización de vasos

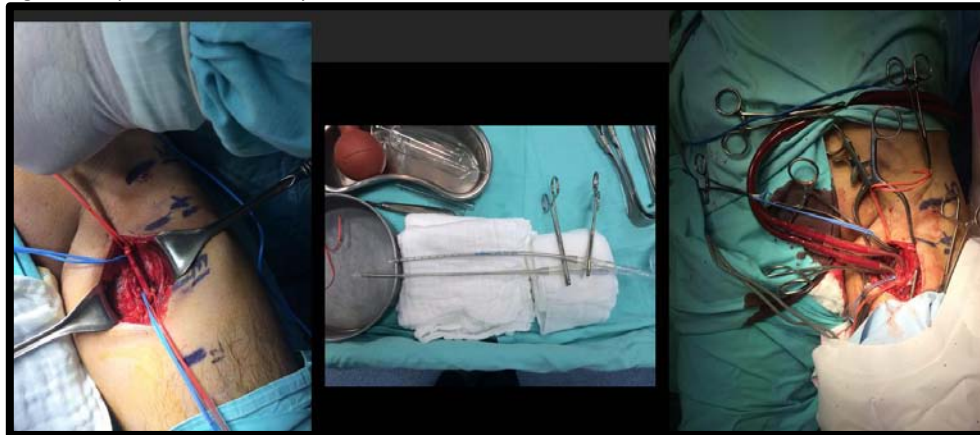


Figura 8. Perfusor y evaluación de las fugas y ganancias en el circuito perfusión- extremidad /circulación sistémica



Anexo 4. EVALUACION DE LA TOXICIDAD LOCAL.

La **clasificación de Weiberdink** permitió la agrupación de los cambios locales clínicamente evaluables. La toxicidad grado II entre el 50-70% en la mayoría de las series. La toxicidad grado I (sin nivel de lesión local alguna) toxicidad grado I, III, IV Y V son del 10%, 10%, 5% y 2% respectivamente.³⁴ El edema y enrojecimiento que resultan en las primeras horas posoperatorias (toxicidad grado II) suelen desaparecer en un período de 2-3 semanas y dan paso a una decoloración bronceado que desaparece gradualmente durante el transcurso de varios meses. Las flictenas (toxicidad grado III) se ven en los primeros días y pueden reabsorberse y en pocas ocasiones requerir desbridamiento. El edema muscular agudo severo por los niveles altos de lisis celular esperada, pueden incluso llevar a necrosis muscular y síndrome compartamental (toxicidad grado IV) pueden ser prevenibles mediante un adecuado lavado de la extremidad posterior a la perfusión con infusiones de solución salina eutermicas, manteniendo uresis >1.5ml/kg de peso y control de creatina quinasa sérica (CK) los cuales predicen y permiten monitorizar el daño muscular y evitar en daño renal secundario. En especial con niveles CK > 1000IU. Una fasciotomía oportuna del compartimento muscular involucrado previene el daño permanente. Daño muscular postoperatorio ha requerido amputación en el 0,9% de los pacientes. Las **estrategias para la disminución de la toxicidad** asociada a la dosis del medicamento quimioterapéutico perfundido calculadas por peso en pacientes obesos, que conlleva a exponer el tejido muscular a una dosis relativamente más alta, se ha logrado por estimaciones basadas en el volumen de la extremidad. Para evitar la morbilidad en estos pacientes, se puede disminuir la concentración pico melfalán sin disminuir la dosis absoluta de drogas mediante el uso de un volumen de cebado más grande y por la administración fraccionado. La dosis de melfalán a menudo se reduce en un 10% en los pacientes obesos. Complicaciones postoperatorias graves como la trombosis arterial, la deshidratación vascular y el hematoma perilesional expansivo, generalmente ocurren en las primeras horas posquirúrgicas son consideradas una urgencia mayor con requerimiento de exploración vascular, trombolectomía y reparación vascular compleja. En la mayoría de los casos la exploración quirúrgica, drenaje del hematoma y corrección de la anticoagulación resulta ser una medida suficiente. En el 22% de las complicaciones vasculares mayores. Requiere de reparación con parche o injerto venoso o protésico y en el 2% de los casos amputación de la extremidad (toxicidad grado IV). La complicación local Mayor es la amputación de la extremidad los que se establece como el fracaso definitivo del procedimiento de perfusión del mantenimiento de extremidad se producen en el 0,8% de los pacientes y la mayoría eran de las extremidades inferiores.^{34,35, 36}