



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS  
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA (CIRUGÍA ONCOLOGICA ADULTOS)  
“RESULTADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS DE LA PERFUSIÓN AISLADA DE  
EXTREMIDAD CON RTNF ALFA Y MELFALAN COMO TRATAMIENTO  
PRESERVADOR EN SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS EN EL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE.”**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS  
PRESENTA**

**DR. DOMINGO NAJERA PONCE**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE**

**MEDICO ADSCRITO EN CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS  
HOSPITAL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

**CIUDAD DE MÉXICO A 30 DE JULIO DE 2016**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOFACULTAD DE MEDICINAHOSPITAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

**I.S.S.S.T.E.**



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.

---

**Dr Luis Ernesto –gallardo Valencia.**

**Director del Hospital**

---

**Dr. Josue Mora Perez**

**Coordinador de Enseñanza e Investigación**

---

**Dr. Jorge Ramírez Heredia**

**Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Cirugía General**

---

**Dr. Arturo Pabel Miranda Aguirre**

**Asesor de tesis**

## INDICE

<b>Dedicatoria</b>	<b>5</b>
<b>1. Resumen</b>	<b>6</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>7</b>
<b>3. Marco teórico</b>	<b>7</b>
<b>3.1 Antecedentes y epidemiología</b>	<b>7</b>
<b>3.2 Diseminación</b>	<b>8</b>
<b>3.3 Sistema de estadificación</b>	<b>9</b>
<b>3.4 Factores pronósticos</b>	<b>9</b>
<b>3.5 Abordaje diagnóstico</b>	<b>9</b>
<b>3.6 Biopsia</b>	<b>10</b>
<b>3.7 Tratamiento</b>	<b>11</b>
<b>3.8 Principios quirúrgicos</b>	<b>12</b>
<b>3.9 Perfusión aislada de extremidad</b>	<b>13</b>
<b>3.10 Técnica de la perfusión aislada de extremidad</b>	<b>14</b>
<b>3.11 Resultados de la perfusión aislada de la extremidad en sarcomas</b>	<b>16</b>
<b>4. Justificación</b>	<b>17</b>
<b>5. Material y Métodos</b>	<b>18</b>
<b>5.1 Diseño</b>	<b>18</b>
<b>5.2 Recursos humanos</b>	<b>19</b>
<b>5.3 Recursos materiales</b>	<b>20</b>
<b>6 Resultados</b>	<b>21</b>
<b>7 Análisis y discusión</b>	<b>32</b>

<b>8</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>33</b>
<b>9.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>34</b>

**En primer lugar a mi padre Dios, que me ha permitido llegar hasta este lugar. A mi madre por ser ese ejemplo a seguir y nunca darse por vencido. A mis hermanos que forman 3 pilares fundamentales en el sustento de esta estructura y a mi futura esposa quien ha estado en todo momento apoyando este gran sueño.**

# 1. RESUMEN

## Objetivos.

Conocer los resultados clínico-patológicos de una muestra de pacientes con sarcoma de extremidad que fueron sometidos a perfusión aislada de extremidad y resección posterior.

## Método

Estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo. Se realizó la revisión de los expedientes de los pacientes diagnosticados con sarcoma de tejidos blandos en el Hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE tratados en el servicio de oncología quirúrgica adultos con perfusión aislada de la extremidad, durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2016,

## Resultados

Se identificaron 12 pacientes con sarcoma de tejidos blandos de extremidad, tratados con perfusión aislada durante el periodo comprendido entre Enero de 2013 y Diciembre de 2016, con una preservación de la extremidad de hasta el 91%, con un índice promedio de necrosis tumoral del 40%, con una tasa de complicaciones aceptable para el procedimiento.

## Conclusiones

El tratamiento con perfusión aislada en paciente con sarcoma de tejidos blandos es una opción terapéutica segura y eficaz para el control de la enfermedad, Con un índice de complicaciones y efectos adversos aceptables, así mismo se considera un procedimiento seguro oncológicamente en cuanto a su toxicidad local y sistémica. Siendo un tratamiento eficaz para evitar de manera inicial o retrasar la amputación de la extremidad.

## 2 INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de tejidos blandos es una entidad, que se caracteriza por ser una patología de comportamiento agresivo, de manera similar debe de ser su tratamiento. En años anteriores se caracterizaba por ser tratados de manera radical con amputaciones, dando lugar a una mala calidad de vida del paciente, o en caso de no ser tratados de manera radical, con una alta tasa de recaídas. Este trabajo presenta una evaluación clínica – patológica y el porcentaje de preservación de extremidad de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos tratados con perfusión aislada en el Centro médico nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

## 3 MARCO TEORICO:

### 3.1 Antecedentes y epidemiología

Los sarcomas fueron descritos por primera vez por Galeno (130-200 d.C.); la palabra proviene del griego "*sarkwma*" que significa tumor carnoso. son un grupo heterogéneo de tumores que en su mayoría se derivan de tejidos derivados del mesodermo embrionario, para su estudio y clasificación se dividen en: sarcomas óseos (osteosarcomas y condrosarcomas), tumores neuroectodermicos primitivos y sarcomas de tejidos blandos.<sup>1</sup>

Hay alrededor de 11,410 nuevos casos de sarcoma de tejidos blandos diagnosticados cada año en los Estados Unidos, con 4,400 muertes<sup>1</sup>, para México el Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2003, reporto 1804 casos (1.64/100000 habitantes) y 493 defunciones. La edad de presentación es para menores de 40 años en un 20% y el resto en la 5ta y 6ta década de la vida. La edad media de diagnóstico es 65 años. Aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados con sarcoma desarrollarán metástasis y morirán por esta causa, por lo que la supervivencia global (SG) a 5 años es del 50-60% para etapas I y II, mientras que para enfermedad metastásica es de 50% al año, aún con tratamiento. 2,3



Se han descrito más de 50 subtipos histológicos de sarcomas de tejidos blandos. Los más comunes incluyen al leiomioma (12%), liposarcoma (15%) y sarcoma pleomórfico indiferenciado (28%). Otras histologías incluyen histiocitoma fibroso maligno, sarcomas sinoviales, fibrosarcoma, angiosarcoma; entre otros. Comparten además de su origen embrionario, un comportamiento biológico agresivo y baja sensibilidad a tratamiento con quimio y radioterapia.<sup>3</sup>

Según su localización, la mayoría se originan en las extremidades (59%), tronco (18%), retroperitoneo (13%) y cabeza y cuello (9%). En miembro torácico el tipo histológico más frecuente es el histiocitoma fibroso maligno (HFM) (32%), seguido de liposarcoma (14%), sarcoma sinovial (12%) fibrosarcoma (12%), leiomioma (8%), TMVNP (6%). En miembro pélvico los tipos histológicos son liposarcoma (28%), HFM (24%), sarcoma sinovial (13%), fibrosarcoma (8%) y leiomioma (7%). En tórax el HFM es el más frecuente, mientras que en el retroperitoneo son liposarcoma (50%), leiomioma (29%) e histiocitoma fibroso maligno. <sup>2,3</sup>

### **3.2 Diseminación:**

Los sarcomas se diseminan localmente siguiendo el trayecto de las fibras musculares, de las fascias, nervios y vasos sanguíneos, a veces mucho más allá de los límites palpables del tumor; esto explica la alta frecuencia de recaída local después de resecciones limitadas. La diseminación linfática es rara, pero su presencia indica un pronóstico ominoso. La frecuencia de ganglios metastásicos, clínicos y subclínicos, al momento del diagnóstico es menor de 5%, pero el histiocitoma fibroso maligno, el sarcoma sinovial, el sarcoma de células claras, el sarcoma epiteloide y el rhabdomioma alcanzan una frecuencia mayor. La vía hematológica es la forma más común de diseminación a distancia. El pulmón es el sitio más afectado (35%), seguido del hígado (25%), hueso (22%) y cerebro (5%), entre otros. <sup>4,5</sup>

### **3.3 El sistema de estadificación**

El más usado es el de AJCC/UICC actualizado en su séptima edición 2010. Una lesión superficial es aquella que se localiza exclusivamente por encima de la fascia superficial, sin invadirla; un tumor profundo se define como aquel que se encuentra por debajo de la fascia superficial o la invade.

### **3.4 Factores pronósticos**

Los principales factores pronóstico son: tipo histológico, grado histológico, tamaño, profundidad y márgenes de resección. Existen otros factores de sitio específico, como son invasión neurovascular determinada por patología y la invasión a hueso determinada por imagen. La presencia de metástasis al momento del diagnóstico es un factor de muy mal pronóstico. La tendencia a formar metástasis depende del grado histológico; esto es, los tumores de bajo grado tienden a ser agresivos localmente y poseen menor capacidad metastásica, mientras que los tumores de alto grado tienden a dar metástasis con mayor probabilidad, predominantemente por vía hematogena. Los principios de tratamiento son semejantes y sólo se modifican por el conocimiento de factores pronóstico como grado y tamaño tumoral. Se ha documentado que los tumores menores de 5 cm tienen un porcentaje de control local cercano al 100%; sin embargo, sí se ha visto diferencia en mayores o menores de 10 cm, ya que se relaciona con la probabilidad de obtener márgenes tridimensionales libres y diferencias en cuanto a la supervivencia. La supervivencia global en STB está alrededor de 50% a 5 años. El periodo libre de enfermedad dependen de los factores pronóstico, principalmente el tipo y grado histológico así como el tipo de resección quirúrgica.<sup>6,7,8,9</sup>

### **3.5 Abordaje diagnóstico:**

Recomendado incluye una historia clínica y examen físico completos, exámenes de laboratorio convencionales, incluso tiempos de coagulación y

pruebas de función hepática. Radiografía de tórax o TAC. Se debe realizar una biopsia que permita determinar el tipo y grado histológico al menos.

La TAC tiene una sensibilidad de 50% y especificidad de 90%, sobre todo en lesiones > 5 cm y de alto grado; ayuda a valorar destrucción de la cortical ósea y nódulos tumorales, además de la localización y demás características propias del tumor.

La IRM tiene una sensibilidad de 88% y especificidad de 96%; es de mayor utilidad en tumores de cabeza y cuello, extremidades, parameningeos, pélvicos. Es superior a la TAC para distinguir el tejido tumoral de los tejidos adyacentes normales; además permite obtener imágenes coronales y sagitales que facilitan la evaluación del tumor en relación con estructuras nerviosas y vasculares, con lo que se llega a una mejor planeación de la resección quirúrgica.

La tomografía por emisión de positrones (TEP) tiene una sensibilidad de 74-100%, para los tumores de alto grado S 87% y E 100%, es de apoyo en la determinación de metástasis ocultas con una S 86% y E 100%. También es de apoyo en la determinación de recurrencia local, con S 73% y E 94%

### **3.6 Biopsias**

El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia, de preferencia después de realizar los estudios de imagen correspondientes.

Biopsia con aguja cortante (tru-cut). Se indica en sitios con experiencia, ya que la muestra es pequeña y poco representativa, es fácil de realizar, con bajo costo y en algunos centros se recomienda como el primer paso en la toma de muestra para diagnóstico. Puede presentar complicaciones en 1 %.

Biopsia incisional. Es el procedimiento diagnóstico más común y se realiza principalmente en tumores mayores de 5 cm de diámetro. Debe proporcionar tejido suficiente (1 a 2 cm<sup>3</sup>). La localización de la incisión debe considerar el tratamiento definitivo y de preferencia debe practicarse por el cirujano, quien será el que lo dé. Se recomienda en extremidades, que la incisión sea

longitudinal, con una adecuada hemostasia para evitar la contaminación (diseminación) por hematomas.

Biopsia excisional. Se indica en tumores pequeños de 3-5 cm de diámetro y localización superficial (cutáneos o subcutáneos), en los cuales se puede realizar la resección sin problema en caso necesario. El tumor no se debe enuclea bajo ninguna circunstancia. Se deben garantizar márgenes de al menos 1 cm. Al igual que en la biopsia incisional, se recomienda realizarla en forma longitudinal, evitando la contaminación con sangrados y hematomas

### **3.7 Tratamiento:**

En etapas I, II y III es quirúrgico, considerando la radioterapia y quimioterapia postquirúrgica (adyuvante) en casos seleccionados para disminuir el riesgo de recurrencia. A pesar de ello las recurrencias locorregionales se presentan en el 13% de los pacientes y el 43% presentan recurrencia a distancia.

En la actualidad se ha logrado disminuir la tasa de amputación en los países de primer mundo hasta en 80%, alcanzando las tasas de salvamento de extremidad de 90 a 95%. No hay duda de que el desarrollo de la cirugía conservadora de extremidades, los nuevos fármacos disponibles y el avance en la tecnología han logrado preservar más extremidades que nunca antes, y la perfusión aislada de extremidad es ya una nueva opción en el manejo de estos pacientes.

Las opciones actuales incluyen, en los pacientes con sarcomas avanzados, la quimioradio terapia neoadyuvante (secuencial o concomitante), quimioterapia neoadyuvante, perfusión aislada de extremidad y otras modalidades de radioterapia como la braquiterapia y radioterapia intraoperatoria.

### **3.8 Principios quirúrgicos**

El tratamiento primario de los sarcomas en partes blandas es la resección con un margen tridimensional negativo. Sin embargo, su extensión y su óptima combinación con radioterapia pueden ser objetos de controversia.

Si se considera la radicalidad, las resecciones se clasifican de la siguiente manera:

Resección intralesional: el plano de disección discurre a través de la pseudo cápsula de la neoplasia dentro de la lesión; aunque el tumor macroscópico se mantiene intacto, el campo operatorio se considera contaminado.

Resección marginal: el plano de disección pasa a través de la zona reactiva inmediatamente afuera de la lesión macroscópica; por tanto, deja enfermedad residual microscópica.

Resección amplia: incluye la resección del tumor entero, de la zona reactiva y un margen de 2 a 3 cm de tejido normal, pero la estructura que origina el tumor no se reseca; podría existir tumor residual microscópico.

Resección radical: se extirpan el tumor completo y la estructura de origen de la lesión. El plano de disección sobrepasa la fascia limítrofe. No hay tumor residual.

Aunque resulta obvio que los dos últimos tipos ofrecen el mejor control local, en la práctica no siempre son aceptables debido a las secuelas funcionales y estéticas o a la proximidad de estructuras vitales. En la práctica suelen lograrse resecciones con amplios márgenes en ciertas áreas y con márgenes limitados en otras. Un sarcoma que invade o hace contacto con una estructura neurovascular importante o hueso podría requerir del sacrificio inaceptable de esta estructura, si se pretende lograr un amplio margen. La conservación del órgano debida a su función podría incrementar el riesgo de recaída local, aunque este riesgo puede reducirse con tratamiento adyuvante.

### **3.9 Perfusión aislada de extremidad (PAE)**

La perfusión aislada de extremidad con administración de rFNT $\alpha$  y melfalán se ha propuesto como un tratamiento óptimo con la intención de realizar una preservación de la extremidad, en paciente que inicialmente se consideran no resecables o con pocas posibilidades de obtener márgenes quirúrgicos negativos. Logrando resecciones completa en 20-30% y parciales hasta en 50% de los casos, evitando amputación en 90% de los casos y con conservación de la extremidad en 80% de ellos. Las indicaciones de perfusión aislada hipertérmica en extremidades son: primario multifocal, lesiones inicialmente irresecables, multicompartamentales, localmente avanzadas (fijos a estructuras neurovasculares, articulares o hueso), con dificultad para proporcionar márgenes adecuados; además, en recurrencias múltiples y paliativo

La perfusión aislada de la extremidad (PAE) es un método de tratamiento oncológico que permite la administración de altas dosis de agentes quimioterápicos a la extremidad mediante el aislamiento de ésta a través de un procedimiento quirúrgico.

La técnica de la PAE es una técnica relativamente antigua desarrollada en la Universidad de Tulane en Nueva Orleans, Luisiana, por Creech en 1958. Un año más tarde se describió la primera experiencia del mismo grupo en neoplasias. 9,10

La ventaja de esta modalidad de tratamiento radica en que al tener aislada la circulación de la extremidad de la circulación sistémica permite otorgar una dosis alta de una droga citostática, evitando así los efectos secundarios sistémicos. La perfusión aislada permite alcanzar concentraciones de 20 a 30 veces mayores que las alcanzadas por vía sistémica. 11

En un principio diseñada para el tratamiento de las lesiones en tránsito por melanoma en Estados Unidos, ahora es utilizada ampliamente para tratar y

rescatar las extremidades de una eventual amputación en Europa, principalmente en Holanda, Suiza, Bélgica, Alemania, Reino Unido, Italia y Francia. Actualmente se incluye con éxito a los sarcomas de alto y bajo grado, el sarcoma de Kaposi, las lesiones primarias de melanoma, algunos osteosarcomas, el carcinoma de células de Merkel, epidermoide y de células basales de piel y las metástasis cutáneas extensas, entre otras. El fármaco estándar en la perfusión es el melfalán. La evolución de la PAE se centra principalmente en Europa, cuando Jacques Lebrun en el Instituto Bordet de Bruselas realizó la primera perfusión en noviembre de 1960, con éxito moderado y argumentando deficiencias técnicas y tecnológicas.<sup>11</sup> Una vez reportada la eficiencia de la hipertermia en el tratamiento de las lesiones en tránsito por el grupo de Cavaliere en 1967, muchos de los estudios en perfusión incluyeron esta modalidad terapéutica hasta la actualidad.

El factor de necrosis tumoral, (TNF), es una citocina pleiotrópica capaz de destruir los vasos neoangiogénicos tumorales, pero también responsable de muchos de los efectos de vasoplejía en el choque séptico. El uso de TNF recombinante fue explorado para su administración sistémica, pero rápidamente descartado por sus severos efectos colaterales y nulo efecto antitumoral. Lejeuné y Lienard <sup>12,13</sup> diseñaron un protocolo de administración mediante el aislamiento de la extremidad (PAE) combinándolo con melfalán en melanoma y sarcomas, con resultados excelentes.

### **3.10 Técnica de la PAE**

El aislamiento de una extremidad se realiza mediante el pinzamiento de los vasos de la pierna o el brazo, según sea el caso; ligando los vasos colaterales y aplicando un torniquete a la raíz de la extremidad en cuestión.

La perfusión puede ser llevada a cinco niveles, dos en la extremidad superior (axilar y braquial) y tres en la inferior (ilíaca, femoral y poplítea). Una vez disecados los vasos principales a ser irrigados, se realiza la canulación de éstos mediante una vasotomía y son clampeados los extremos proximales tanto de la arteria como de la vena a perfundir. Más tarde se introduce la extremidad en un circuito de circulación extracorpórea (bomba centrífuga y oxigenador), mediante la cual será aplicado el agente quimioterápico que se dejará en el circuito por un tiempo variable (dependiendo del fármaco utilizado, el tumor primario y la fuga permitida).

El fármaco de elección en perfusión aislada es el melfalán. En melanoma, y algunas histologías en sarcomas (angiosarcoma, linfangiosarcoma, sarcoma de células claras, alveolar y epitelioides) se utiliza como fármaco único, mientras que para la mayoría de sarcomas y otros tumores (Merkel, epidermoide, etc.) es necesaria la terapia combinada con el uso del factor de necrosis tumoral (TNF), o en su defecto protocolos basados en melfalán solo o nuevos fármacos. La dosis del TNF inicial era de 4 mg, pero en nuevos protocolos parece que con una dosis menor es suficiente. Otro hallazgo importante es que para la enfermedad en tránsito o primarios voluminosos por melanoma, su uso mejora la respuesta hasta en 50 por ciento.<sup>8,9</sup>

Es necesario tener en mente dos puntos muy importantes en la PAE: el primero es el adecuado control de la temperatura y el segundo es la medición de la fuga. La temperatura en el tejido subcutáneo e intramuscular es medida de forma continua durante la perfusión y manejada de acuerdo al protocolo elegido, ya sea en hipertermia moderada (38 a 40°C), verdadera limítrofe (40.1 a 41°C) o verdadera (mayor de 41°C).

Las temperaturas mayores (hipertermia verdadera limítrofe y verdadera) rara vez son utilizadas. La medición de la fuga es llevada a cabo con



radiocoloides por el departamento de Medicina nuclear. Una vez aislada la extremidad se inyecta al compartimiento sistémico una dosis menor de algún radio coloide (Jl 31 o TC99) y una dosis 20 veces mayor al compartimiento aislado (la extremidad), para posteriormente medir el gradiente entre los dos compartimientos.

En una perfusión rara vez se alcanza una fuga mayor al 5%, aunque lo recomendable para perfundir con mínimos efectos colaterales es de 2% en el caso de TNF y 10% en el caso de melfalán.<sup>13,14,15</sup> Después de perfundir la extremidad, ésta es "lavada" con solución electrolítica hasta obtener la mayoría del material infundido. Se retiran los catéteres, y los vasos son suturados, así como la vía de acceso. El paciente sale a recuperación y será observado la primera noche en la unidad de terapia intermedia.

### **3.11 Resultados de la PAE como tratamiento en sarcomas de extremidad.**

La perfusión aislada en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas es relativamente nueva. La perfusión con **melfalán sólo llevaba a un reducido número de respuestas, por lo general alrededor de 10%** y de corta duración, por lo que se dejó de utilizar. Con el advenimiento del factor de necrosis tumoral (TNF) la perfusión aislada fue ampliamente utilizada en varios centros de Europa, con excelente respuesta. La combinación triple de melfalán-factor de necrosis tumoral-interferón dio la mayor tasa de respuesta patológica completa jamás obtenida (36%).

El promedio de respuesta patológica completa es de 28 a 37%,<sup>37-31</sup> pero en algunos reportes se han obtenido 70 y 100% respectivamente,<sup>63'64</sup> aunque en grupos reducidos de pacientes. Para todos los estudios la tasa global de respuestas es de alrededor de 90%, con la posibilidad de realizar cirugía conservadora en 95% de los casos. 23-26.

Si se considera la sorprendente tasa de respuestas completas y globales, así como la reducida morbilidad del procedimiento (en manos expertas alcanza tan sólo 3% de toxicidad local grave y menos de 12% de toxicidad sistémica, la tasa de recurrencia local menor de 14%, comparable a la realizada con otros manejos preoperatorios) y sobre todo que la supervivencia global es igual a la obtenida con amputación, ello hace de la perfusión aislada de extremidad con TNF y melfalán, el tratamiento de elección para los sarcomas localmente avanzados y metastásicos. 27-31

Los grandes defectos tisulares pueden reconstruirse con colgajos miocutáneos pediculados o libres. Los vasos resecaados pueden sustituirse con autoinjertos venosos o con materiales sintéticos. Los individuos que resultan con un déficit neurológico significativo después de la resección de un nervio importante, por ejemplo, el nervio ciático, pueden tratarse con ortesis. Los nervios menores pueden beneficiarse con injertos; el éxito de este procedimiento depende de la edad del paciente y de la longitud resecaada. El hueso puede sustituirse con injertos de cadáver o colgajos microanastomosados.

#### **4 JUSTIFICACIÓN:**

Los sarcomas de extremidad representan un grupo de patologías con comportamiento agresivo. La cirugía de elección es una resección amplia que incluya márgenes negativos, con la adición de radioterapia adyuvante cuando está indicada. Sin embargo, se considerará irresecable, aquellos casos en el que el tumor invada dos o más compartimientos, o que exista invasión a los vasos vasculares principales, o al nervio. Con el objeto de preservar la extremidad, la perfusión aislada de extremidad es una técnica que consiste en el aislamiento de la circulación de la extremidad del resto de la circulación sistémica y la administración de dosis altas de rFNT $\alpha$  y melfalan, combinándolo con hipertermia leve local.

Los resultados descritos con esta técnica son respuestas globales del 72%, con respuestas completas del 22% y parciales de hasta el 48%, logrando un porcentaje de salvamento de extremidad de hasta el 81%. (Bhangu EJSO 2013:39:311-319). Es importante mencionar que las series más grandes de pacientes tratados con esta técnica, han sido reportadas en Europa y existen muy pocas series reportadas en América y las mismas han incluido un limitado número de pacientes.

En el Centro Médico Nacional se realiza perfusión aislada de la extremidad con FNT y melfalán desde el 2013 como una opción de tratamiento para tratar de conservar extremidad en pacientes con sarcomas de tejidos blandos de extremidades, sin embargo, hasta el momento no se han descrito los resultados obtenidos con este procedimiento en términos de respuesta clínica y patológica.

El presente estudio pretende conocer los resultados de una muestra de pacientes mexicanos tratados con este procedimiento, lo que permitirá comparar los resultados obtenidos con las series europeas y contribuir a la experiencia en el continente americano.

## **5 MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **TIPO DE ESTUDIO**

A.- Estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo

#### **5.1 DISEÑO**

Universo de Estudio: Pacientes del servicio de oncología quirúrgica adultos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos tratados con perfusión aislada de extremidad y posteriormente con resección quirúrgica, de Enero 2013 a Enero 2016

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes en los que se haya corroborado el diagnóstico histológico de sarcoma de tejidos blandos.

Que se haya realizado una perfusión aislada de extremidad con TNF y melfalán.

Que se hayan sometido a resección amplia entre 8 y 12 semanas posteriores a la perfusión.

Que se cuente con la información clínica completa de los resultados del tratamiento.

Que se cuente con el reporte histológico definitivo del producto de la resección.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Pacientes que no cumplen criterios de inclusión

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se realizó la revisión de los expedientes físicos de las pacientes con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos tratados con perfusión de extremidad y resección quirúrgica en el periodo comprendido entre de Enero de 2013 a Enero del 2016. Se identificaron un total de 12 pacientes que fueron tratadas en el Hospital Centro Médico Nacional 20 De Noviembre, para obtener datos demográficos y

### **5.2 RECURSOS HUMANOS**

Asesores Científicos:

Dr Arturo Pabel Miranda Aguirre

Médico cirujano oncólogo del CMN 20 de Noviembre

Encargado de los procedimiento de perfusión aislada en el CMN 20 de Noviembre

Dr Domingo Najera Ponce

Médico residente de tercer año del servicio de oncología quirúrgica

Encargado del reclutamiento de los datos de este estudio

### **5.3 RECURSOS MATERIALES.**

□ Se ocupara el siguiente equipo y material el cual será financiado por los investigadores:

Computadora persona tipo Laptop cargada con paquetería Word, Excel, SPSS v.21.

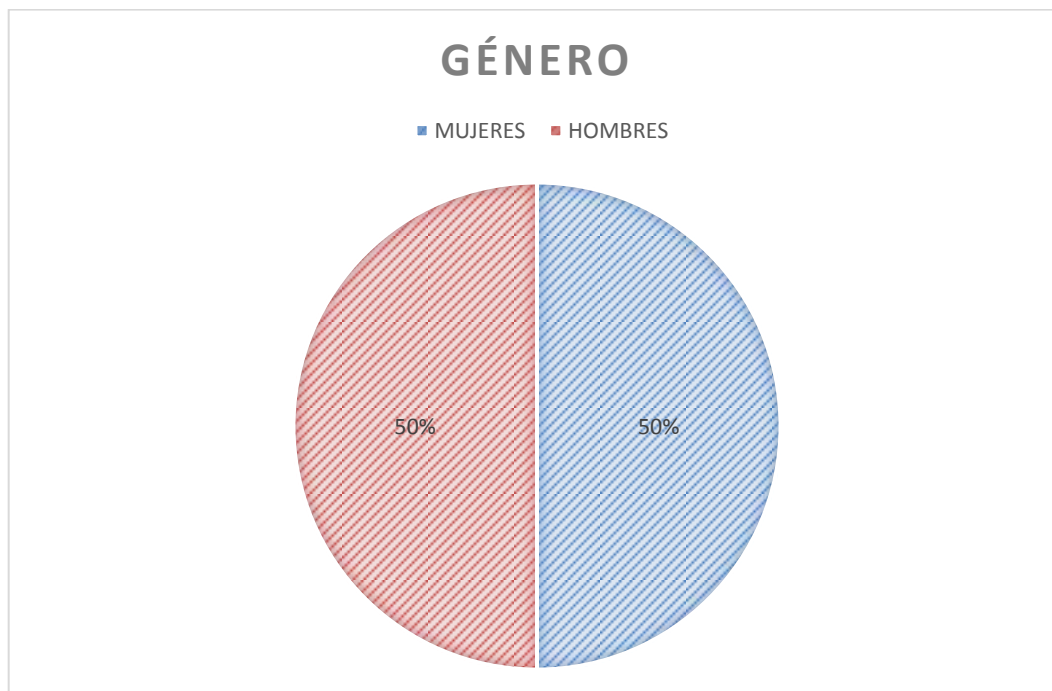
5 lápices del numero 2.5

50 hojas de papel.

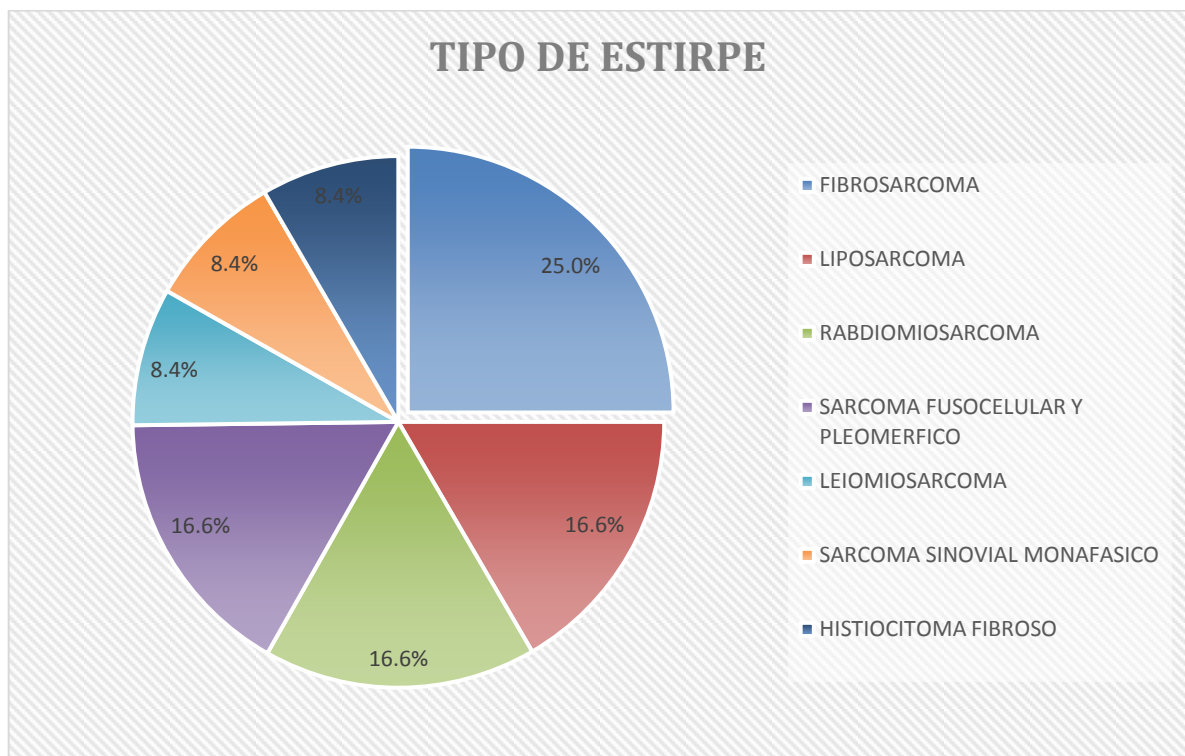
Una impresora por inyección de tinta marca EpsonT

## 6 RESULTADOS

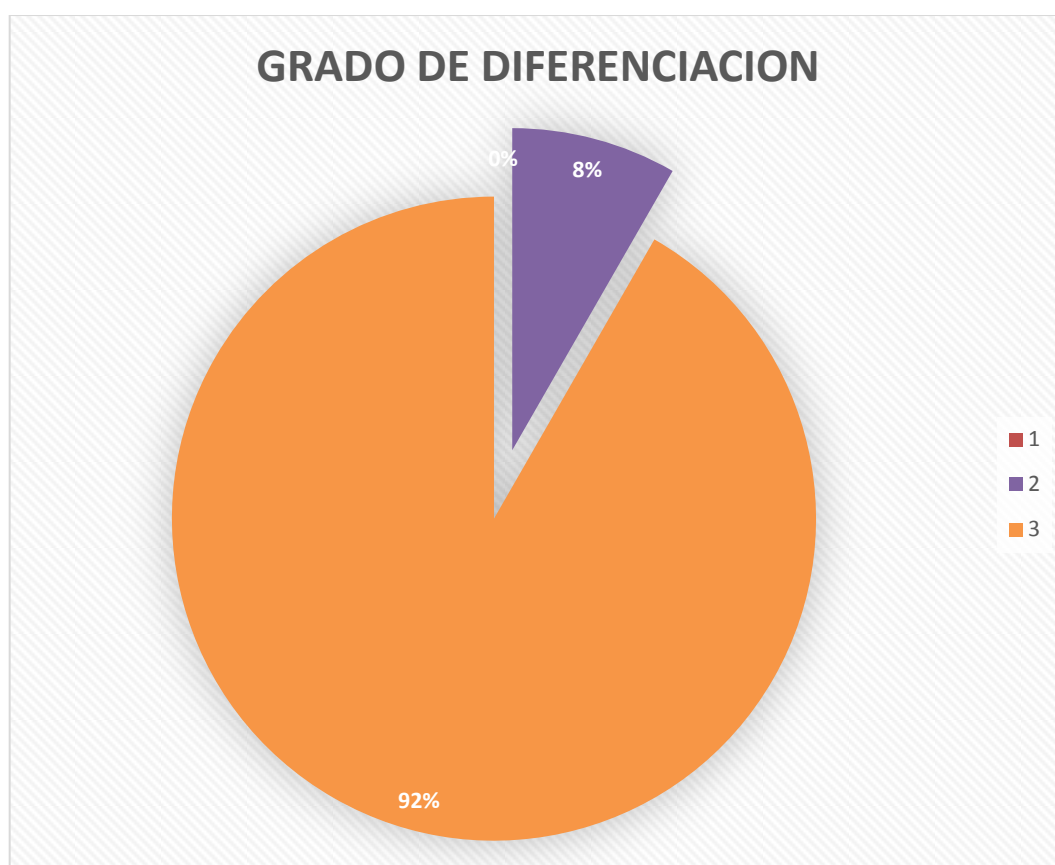
- Los resultados obtenidos de los datos recolectados de los expedientes clínicos, almacenados en Excel y analizados en programa estadístico de SPSS, de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos tratados con perfusión aislada, y posteriormente resección quirúrgica fueron los siguientes:
- Las características demográficas son:  
Un total de 12 pacientes, 6 mujeres representando un 50% de la población y un total de 6 hombres (50%), con una media de 55.7 años de edad (23-81), con una moda de 58 años, mediana de 54 años Tabla 1



La estirpe histológica más frecuentemente tratado en nuestro instituto es el liposarcoma con 3 casos representando el 25% del total de la población, seguido del rabiomiosarcoma, sarcoma fusocelular y sarcoma sinovial monofásico con 16.6% los tres estirpes, por último fibrosarcoma, leiomiosarcoma e histiocitoma fibroso maligno



La etapa clínica fue III en el 100% de los paciente. Grado histológico del tumor fue G3 en 91.7% representando 11 pacientes y 1 solamente G2 (8.3%)



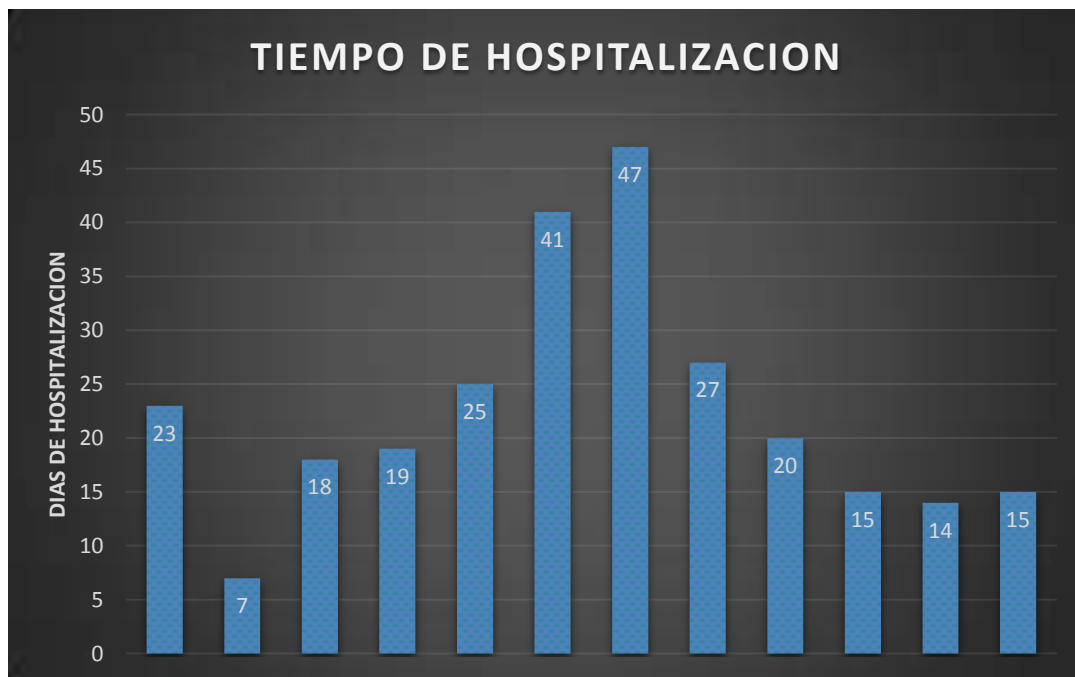
Logrando la preservación de la extremidad afectada y tratada en un 91.7% con un total de 11 pacientes, el paciente que no se preservó la extremidad fue secundario infección.



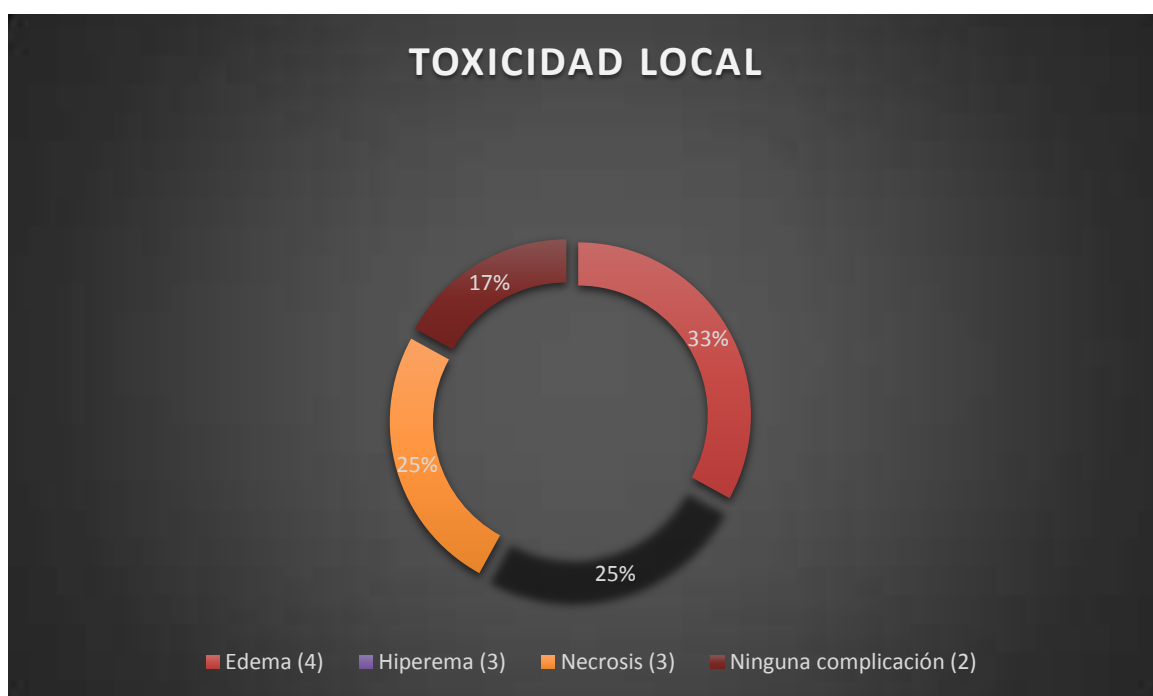
El tiempo promedio de estancia en UCIA fue una media de 4.7 días con rangos de (0 a 15días)



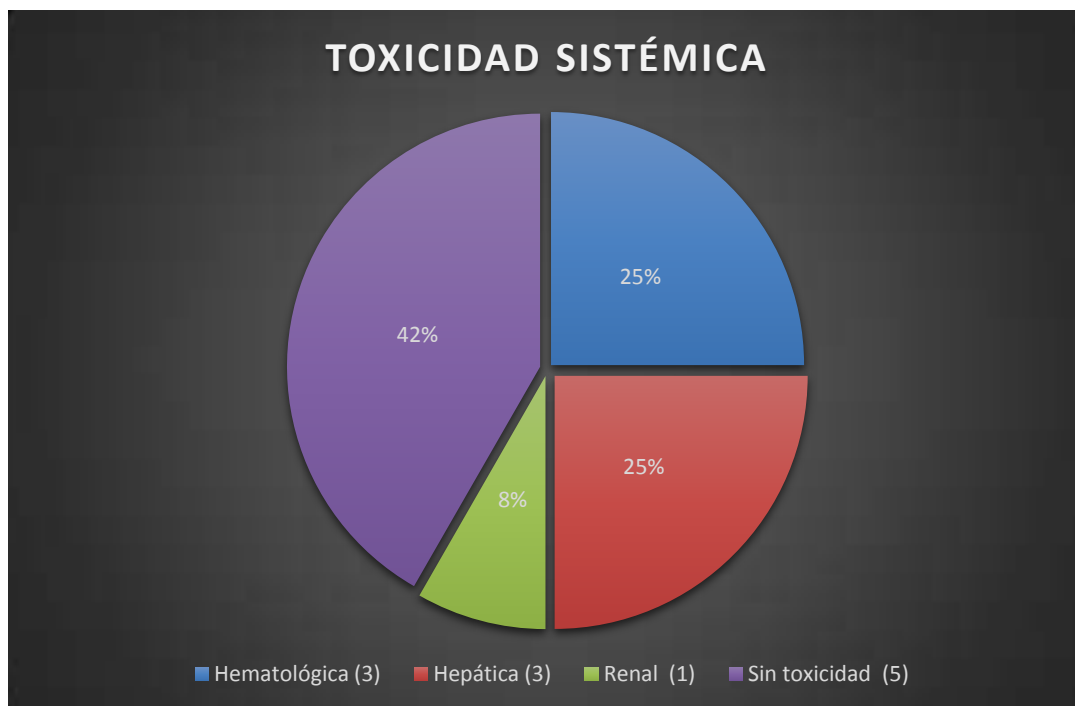
Así mismo el tiempo de hospitalización fue un promedio de 22.9 con rangos de (47-7 días)



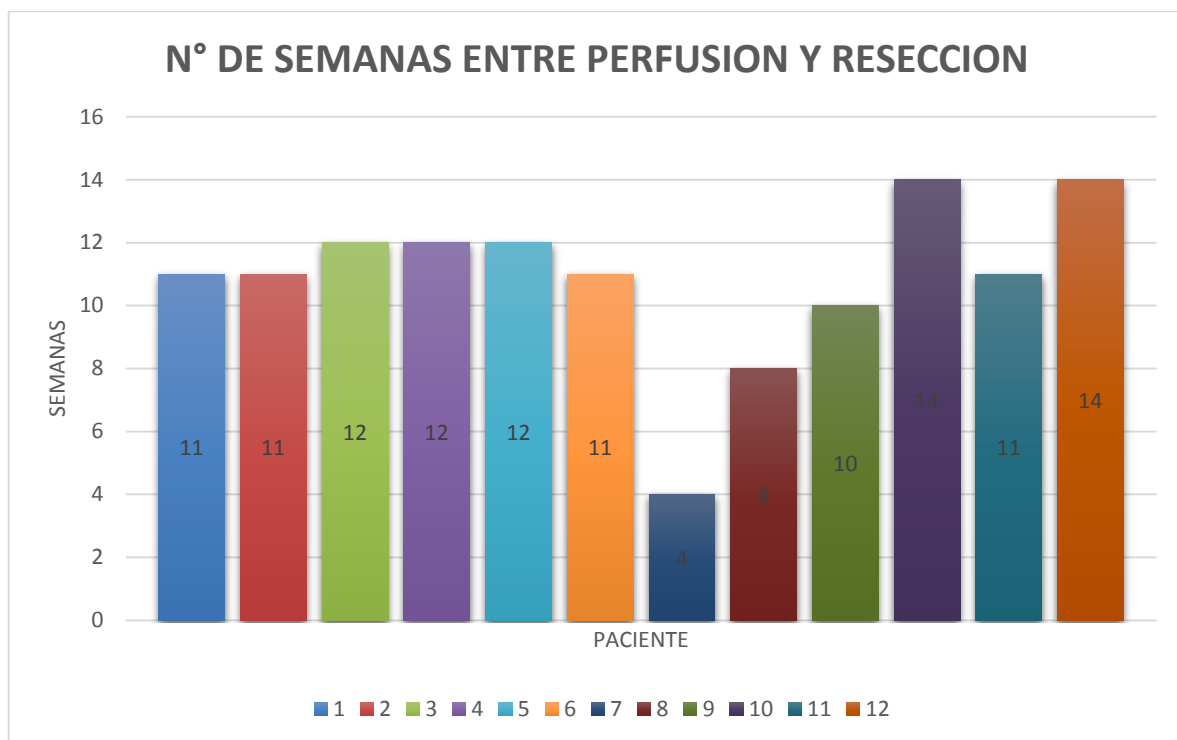
La principal toxicidad local fue edema en 33% (4 pacientes), seguido hiperema con 25%, necrosis 25% y 17% no presento ningún tipo de complicación. En su severidad mas importante fue en edema con un grado 3 en el 66% del total



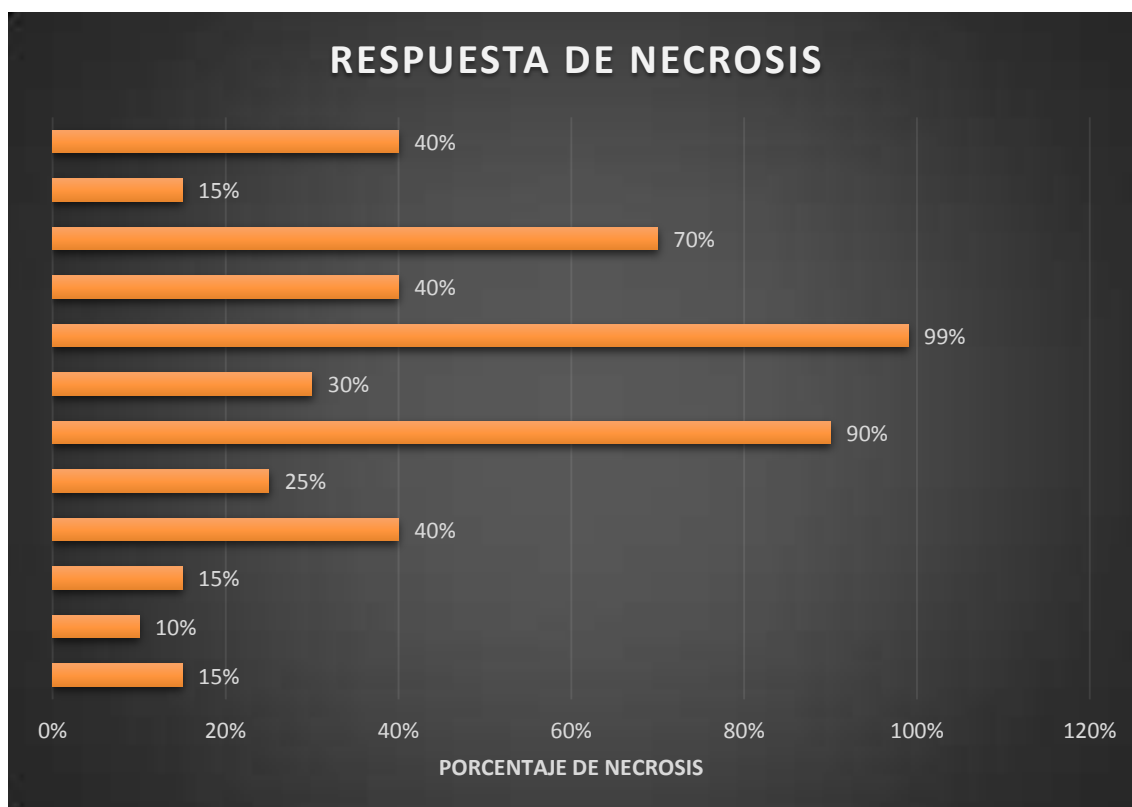
La principal toxicidad sistémica fue a nivel hematopoyético, presentando leucopenia en un 25%, del total de estos pacientes el 66% presentaron G3. Seguidos de toxicidad hepática de igual manera en 25% de los pacientes estos en una grado 1 todos los paciente. Favorablemente 5 pacientes que representan 41.7% del total no sufrieron ningún tipo de toxicidad.



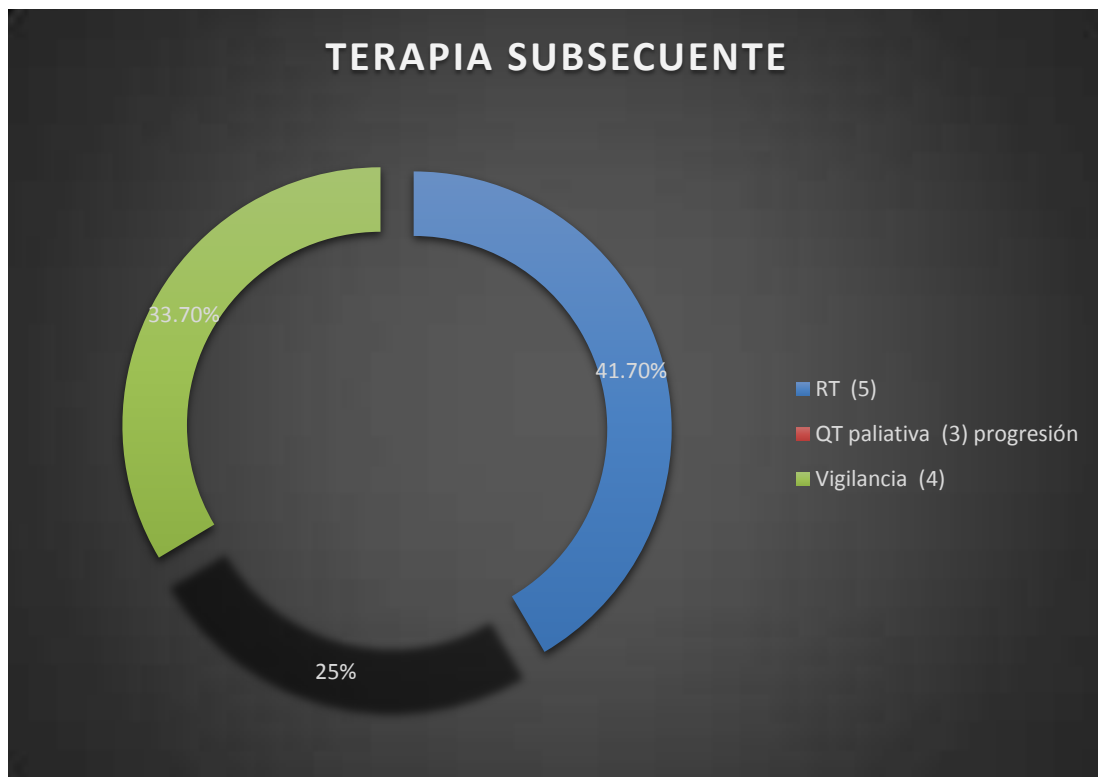
El tiempo de resección y perfusión de los pacientes de una media de 10.8 semanas con rangos de (4 a 14 semanas).



La respuesta tumoral en base a la necrosis fue de 40.7% con un rango de (10-99%)



La terapia adyuvante que preferentemente se ocupo en los pacientes fue la radioterapia con 41.6% siendo un total de 5 pacientes, seguido de Quimioterapia paliativa 25% por progresión de la enfermedad, 4 pacientes permanecieron en vigilancia debido a los tratamientos previos y bordes.



Datos	Resultados
Genero	Hombre 6 (50%)
	Mujeres 6 (50%)
Edad	Media 55.7 años
	Mediana 58 años
	Moda 54 años
Estirpe	Liposarcoma 25% (3)
	Rabdomiosarcoma 16.6% (2)
	Sarcoma fusocelular 16.6% (2)
	Sarcoma sinovial 16.6% (2)
	Fibrosarcoma 8.3% (1)
	Leiomiomasarcoma 8.3% (1)
	Histiocitoma fibroso m. 8.3% (1)
EC	III 100% (12)
Preservación de extremidad	SI 91.7% (11)
	NO 8.3% (1)
Grado de diferenciación	G2 8.3% (1)
	G3 91.7 (11)
Tiempo UCIA	4.7 días (0-15 días)
Tiempo de hospitalización (perfusión)	22.9 días (7-47 días)
Tiempo de perfusión	90 minutos 100% (12)
Toxicidad Local	Edema 33% (4) Hiperema con 25% (3) Necrosis 25% (3) Ninguna complicación 17% (2)
Grado de toxicidad	Edema G3 67% G2 33% Hiperema G2 100% Necrosis G2 100%
Toxicidad Sistémica	Hematológica 25% ( )
	Hepática 25%
	Renal 8.3% (1)
	Sin toxicidad 41.7% (5)
Grado de toxicidad	Hematológica G3 66%
	Hepática G1 100%
	Renal G1 100%
Disminución promedio	5.75 cm (-3 a +15cm)
Respuesta tumoral	Necrosis tumoral 40.7% (10-99%)
Terapia subsecuente	RT 41.7% (5) QT paliativa 25% (3) progresión Vigilancia 33.7% (4)

Tabla 1. Resultados de análisis estadístico



## 7 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En el centro médico nacional 20 de noviembre del ISSSTE, es un procedimiento relativamente nuevo en esta institución con resultados prometedores en pacientes con sarcomas de tejidos blandos. Con una tasa de mortalidad del 0%, logrando preservar la extremidad en más del 90% de los pacientes, todos ellos funcionales, el paciente que se realizó amputación de la extremidad fue secundario a complicaciones del mismo procedimiento. Aunque no fue el objetivo del estudio hay una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con el hecho de preservar la extremidad y poder realizar sus actividades cotidianas con la integridad de sus extremidades. De igual manera se observó que la resección se llevó a cabo dentro de las semanas planeadas en la mayoría de nuestros pacientes, según lo indicado en la literatura que fue en un periodo de 8 a 12 semanas, solo un paciente se realizó antes de las 8 semanas, por progresión de la enfermedad. Las complicaciones que se presentan en el presente estudio son similares con respecto a la literatura mundial. Dentro de las complicaciones que se presentaron, la más frecuente a nivel sistémico fue leucopenia presentándose en grado 3, las cuales todas revirtieron al pasar el efecto nadir y apoyados con factores estimulantes de colonias, sin presentar alguna otra complicación agregada, secundaria por leucopenia. De la misma manera hay una reducción considerable en un paciente llegando hasta el 99% de necrosis, lo que nos habla de ser un tratamiento efectivo la perfusión aislada, para dar una opción terapéutica o retrasar la amputación de la extremidad afectada

## **8 CONCLUSIONES**

El tratamiento con perfusión aislada en paciente con sarcoma de tejidos blandos es una opción terapéutica segura y eficaz para el control de la enfermedad y preservación de la extremidad, con un índice de complicaciones y efectos adversos aceptables, así mismo se considera un procedimiento seguro oncológicamente en cuanto a su toxicidad local y sistémica. Así mismo se observó que es un tratamiento eficaz para evitar de manera inicial o retrasar la amputación de la extremidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección general de Epidemiología, Compendio de cáncer mortalidad/morbilidad. México, Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003.
2. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, Radford JA, Van Glabbeke MM, Kirkpatrick A, Hogendoorn PC, Blay JY; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. Phase III Trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standar dose Doxorubicin in advanced or metastasic soft tissue sarcoma; A European Organisation for research and Treatment for cancer soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study, *J Clin Oncol* 2007: 25;3144-3150
- 3.
4. Jema: A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Sratistics, 2007. *CA CaneerJ Clin* 2007;57:43-66
5. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA CaneerJ Clin* 2004;54(2):94-109.
6. Demetri GO, Baker LH, Benjamin RS et al. Natonal Comprehensive Cancer Network Soft tissue sarcoma. *Natl Compr Cane Netw* 2007;5(4):364-399
7. Bickels J, Jelinek J, Shmookler B, Malawer M. Biopsy of musculoskeletal tumors from musculoskeleral cancer surgery (2001). Ed. Malawer M, Sugarbaker P, p. 212-219.
8. Gilbeau L, Ka'ltor G, Stoeckle E, Lagarde P, Thomas L et al. Surgical resecüon and radiotherapy for primary retroperitoneai soft tissue sarcoma. *Radiother Oneo!*2002;65:137-143.

9. Gamboa V, Escobar AG . Radioterapia en el uatamienro conservador de los sarcomas de tejidos blandos. *Rev Imt Na! Caneero! 1997;43:212-218.*
  
10. Pistors PW, Leung DH, Woodruff J, Sh i W, Brennan MF. Analysis of prognostic facrors in 1 041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol 1996* Creech DG. Chemortherapy of cancer: regional perfusion urilizing an exuacorporeal circuit. *Ann Surg 1958;4:616-632*
  
11. Creech O, Ryan RF, Kremenz ET. Trearmenr of malignant melanoma by isolation perfusion technique. *JAMA 1959;69:339-343.* Senckhuijsen C, Kroon BB, Van Geel AN *et al.* Regional perfusion treatment wim melphalan for melanoma in a limbo an evolurion of drugs kinerícs. *EurJ Surg Oneo11988; 14: 157-163.*
  
12. Lebrun J, Smets W. Regional perfusion of chemotherapeutic agents by extracorporeal circulation in melfalan 1906 Gy. Evaluarion of the results. *Acta Chir Belg 1965;64:961-966.* Lejeune F. Locoregional use of TNF (tumor necrosis factor) in me treatment of malignant melanoma. *Pathol Biol 1990;38:883-884*
  
13. Lienard O, Ewalenko P, Delmotte JJ *et al.* High-dose recombinanr tumor necrosis factor alpha in combination with inrerferon gamma and melphalan in isolarion perfusion of me limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oneol 1992; 1 0:52-60.*
  
14. Cornett WR, Fraker DL, Ross MI, Briele HA, Boddie AW *et al.* [American College of Surgeons Oncology Group. Three Month Follow-Up for ACOSOG Z0020, a Prospective Randomized Mulricenter Trial of Hyperthermic Isolated Limb Perfusion wim Melphalan Alone versus Melphalan plus Tumor Necrosis Factor.] *Ann Surg Oneo12008; 15(S2): 1 0*
  
15. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI , SrieLe HA *et al.* Randomized Multicenrer Trial of Hyperrhermic 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;24:4196-420

16. Skene AJ, Bulman AS, Williams TR *et al.* Hyperthermic isolated perfusion in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb. *Br J Surg* 1990;77:765-767
17. Martínez-Saíd H, Cuéllar-Hübbe M, Aguilar-Ponce JL, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López Graniel C, De la Garza Salazar J, Mohar A. [The initial experience in Mexico with isolated limb perfusion with melphalan and mild hyperthermia for in transit melanoma metastases.] *Eur J Surg Oncol* 2004;30: 119-220.
18. Martínez-Saíd H, Cuéllar-Hübbe M, Aguilar-Ponce JL, Padilla RA, De la Garza Salazar J. [Isolated limb perfusion for melanoma in-transit metastases. Initial experience in Mexico.] *Book of International Anticancer Treatment*, 2005:359.
19. Eggermont AMM: in *Strategies in Adjuvant Therapy*. Kirkwood J. 1st ed. 2000. Martin Dunitz Ltd. London, 233-246.
20. Gustafson M, Invar M, Lev-Slusch D *et al.* Is a local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma? *Cancer* 1991;67:2083-2086.
21. Stotter AT, Ahern RP, Fisher E *et al.* The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastases and survival. *Cancer* 1990;65: 1119-1129.
22. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:646-652.
23. Kehoe ML. Adult soft tissue sarcomas. *Educational Book*. ASCO 2002:599-602. 43. Mearns MD, Jacques DP, Brennan MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002:11-22.

24. Espat NJ, Lewis JJ. The biological significance of failure at the primary site on ultimate survival in soft tissue sarcoma. *Semin Radiation Oncol* 1999;9:369-377
25. Levine EA. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17:23-32.
26. Eany L, Buí NB, Stockle E *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and combined conservative rearmament of soft tissue sarcoma in the adult. *Bull Cancer* 1992;79:1077-1085.
27. Rahoty P, Konya A. Results of preoperative neoadjuvant chemotherapy and surgery in the management of patients with soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:641-645.
28. Di Filippo F, Giannarelli O, Botti E *et al.* Hyperthermic antitumor perfusion for the treatment of soft tissue limb sarcoma. *Ann Oncol* 1992;3(suppl 2):S71-S74.
29. Rossi ER, Vecchiato A, Da Pian PP *et al.* Adriamycin in hyperthermic perfusion for advanced limb sarcomas. *Ann Oncol* 1992;3(suppl 2):S11-S13.
30. Lejeune FJ, Kroon SBR, Di Filippo *et al.* Isolated limb perfusion. the European experience. *Surg Oncol Clin* 2001;10:821-832.
31. Eggermont AMM, Schraferdt K, Klausner JM *et al.* Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. the cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996;224:756-764.
32. Eggermont AMM, Schraferdt K, Klausner JM *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.] *elin Oncol*1996;14:2653-2665.