

PERFUSÃO ISOLADA DE MEMBRO COM HIPERTERMIA NO TRATAMENTO DAS METÁSTASES EM TRÂNSITO DO MELANOMA CUTÂNEO

HYPERTHERMIC ISOLATED LIMB PERFUSION IN THE TREATMENT OF IN-TRANSIT MELANOMA METASTASES

Victor Pavan Pasin¹; Andrea Fernandes de Oliveira²;
Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos³; Lydia Masako Ferreira⁴

RESUMO: Objetivo: Avaliar a casuística do Setor de Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica da Escola Paulista de Medicina/ Universidade Federal de São Paulo em relação à Perfusão Isolada de Membro (PIM) para o tratamento das metástases em trânsito do melanoma cutâneo, bem como os resultados consequentes, comparando-os com a literatura internacional. **Método:** De maio de 1993 a abril de 2007, 41 pacientes portadores de metástases em trânsito do melanoma cutâneo submeteram-se a 44 PIM. Por meio da observação de seus prontuários, foram avaliados quanto à toxicidade regional e sistêmica, e resposta tumoral após a PIM. Após a coleta dos resultados, procedeu-se a comparação com a literatura internacional e as posteriores conclusões. **Resultados:** Houve 43,2% de respostas completas, 36,4% de respostas parciais e 20,4% sem resposta ao tratamento proposto. A toxicidade regional aguda descrita foi, de modo geral, restrita a edema e eritema discretos, não havendo nenhum caso de complicação sistêmica grave. **Conclusão:** Os dados obtidos nessa casuística corroboram os descritos pela literatura internacional, demonstrando a importância e a possibilidade da PIM para o controle locoregional das metástases em trânsito do melanoma cutâneo também na realidade brasileira (*Rev. Col. Bras. Cir.* 2008; 35(3): 159-161).

Descritores: Melanoma; Quimioterapia do câncer por perfusão regional; Metástase neoplásica.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o melanoma cutâneo está entre as neoplasias com maior aumento de incidência em todo o mundo. No Brasil, através de estimativas realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer, previa-se para o ano de 2006, 4,74 e 5,69 casos novos de melanoma para homens e mulheres, respectivamente, por 100.000 habitantes, somente no estado de São Paulo¹. O diagnóstico precoce e o adequado manejo da lesão inicial ainda constituem as melhores formas de abordar o melanoma, no entanto, a situação atual está longe do ideal, não sendo incomum deparar-se com pacientes em estágios avançados da doença^{2,3}. As metástases em trânsito ocorrem em 5 a 8% dos pacientes com melanoma cutâneo de alto risco, sendo definidas como depósitos cutâneos ou subcutâneos de melanoma entre a lesão tumoral primária e a cadeia linfonodal regional, no trajeto da drenagem linfática⁴. Tal acometimento locoregional possibilita diversas abordagens terapêuticas, porém, seu controle efetivo dificilmente é obtido⁵.

A perfusão isolada de membro (PIM) teve sua primeira descrição para o tratamento das metástases em trânsito nas extremidades em 1958⁶, consistindo no isolamento vascular de um membro em relação à circulação sistêmica, o

que permite a administração de altas doses de quimioterápicos ou outros agentes biológicos na região acometida através de circulação extra-corpórea, com mínima exposição sistêmica^{7,8}. Desde sua introdução na prática clínica, diversas modificações têm sido propostas e descritas⁹, no entanto, sabe-se que a escolha do melfalano (1-fenilalanina mostarda) como agente quimioterápico, associada à discreta hipertermia (39-40°C) é amplamente utilizada em tais pacientes^{10,11}.

O objetivo desse trabalho é avaliar a casuística do Setor de Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica da Escola Paulista de Medicina/ Universidade Federal de São Paulo (EPM/ UNIFESP) em relação à PIM, bem como os resultados consequentes, comparando-os com a literatura internacional.

MÉTODO

Atualmente, as indicações de PIM para pacientes atendidos no Ambulatório do Setor de Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica da EPM/ UNIFESP são: mais de três recidivas após ressecções de metástases em trânsito, número elevado dessas metástases ou lesão irrisecável, ausência de metástases viscerais e, finalmente, condição clínica que possibilite o procedimento cirúrgico.

1. Médico Residente do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo- EPM - UNIFESP.
2. Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Cirurgia Plástica da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo - EPM - UNIFESP.
3. Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Cirurgia Plástica da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo- EPM - UNIFESP.
4. Professora Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo- EPM - UNIFESP.

Recebido em 13/11/2007

Aceito para publicação em 11/02/2008

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Trabalho realizado no Setor de Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica, Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo- EPM/ UNIFESP.

Após o devido preparo pré-operatório, o paciente que será submetido à PIM recebe anestesia geral, com controle da temperatura da sala e uso de colchão térmico sob o membro acometido. Feita a incisão, o membro tem sua artéria e veia principais dissecadas e clampeadas, os vasos colaterais ligados e um torniquete aplicado proximalmente, após heparinização sistêmica prévia, na dose de 4mg/kg de peso.^{12,13} Os vasos são cateterizados, utilizando-se cânulas aramadas calibre 28 ou 32 Fr, conforme o diâmetro da veia, e calibre 14 Fr para a artéria. O membro tem, então, sua circulação isolada por meio de Sistema de Circulação Extracorpórea, com o uso de oxigenador de membrana pediátrico e bomba de rolete. O perfusato é preparado com 300 mL de concentrado de glóbulos e 300 mL de soro fisiológico a 0,9%, e o controle da efetividade do isolamento vascular proposto é feito com Tecnécio-99 e aparelho para detecção gama intra-operatório.

Feito isso, procede-se a administração de melfalano no circuito, na dose de 1mg/kg de peso. A circulação dura cerca de 60 minutos, e, durante esse tempo, a hipertermia também é utilizada, elevando-se a temperatura do membro perfundido para cerca de 39° C, controlada por termômetro posicionado nos planos intramuscular e subcutâneo de tal membro.

Após esse período, procede-se a lavagem do circuito com dois litros de solução de Ringer lactato, desprezando-se o conteúdo do perfusato. Em seguida, retiram-se as cânulas, desgarrateia-se o membro, e realiza-se a reversão da heparinização, administrando-se, de forma sistêmica, sulfato de protamina, na proporção de 1:1 da dose inicial de heparina. Finaliza-se com sutura por planos e drenagem a vácuo da ferida.

O período pós-operatório imediato é feito em Unidade de Terapia Intensiva, por no mínimo 24 horas, e, nessa etapa, a toxicidade regional aguda e sistêmica são problemas existentes e foram avaliadas através da observação das evoluções descritas.

A avaliação da resposta tumoral foi feita de acordo com critérios da Organização Mundial da Saúde¹⁴:

- Resposta completa (RC): regressão total de todas as lesões
- Resposta parcial (RP): redução de no mínimo 50% do volume tumoral
- Sem resposta (SR): redução < 50% do volume tumoral, ou progressão da doença

Ressalta-se que esse projeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EPM/ UNIFESP/ Hospital São Paulo, com número de aprovação CEP 0344/07.

RESULTADOS

Desde a introdução da PIM na prática do setor de Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica da EPM/ UNIFESP, em 1993, 41 pacientes submeteram-se a 44 procedimentos. Houve um total de 19 RC (43,2%) e 16 RP (36,4%), enquanto que 9 pacientes (20,4%) foram classificados como sem resposta ao tratamento proposto. A toxicidade regional aguda descrita foi, de modo geral, restrita a edema e eritema discretos, e mobilidade reduzida de forma reversível, havendo

somente um caso de reação que necessitasse desarticulação de membro. Não houve nenhum caso de complicação sistêmica grave, a qual foi restrita a leve aumento de temperatura e diminuição de valores pressóricos, totalmente responsivos a cuidados clínicos.

DISCUSSÃO

A PIM atualmente pode ser considerada técnica de escolha no controle locoregional de metástases em trânsito do melanoma cutâneo, sobretudo em lesões múltiplas ou muito grandes. No entanto, sua completa padronização ainda é alvo de debates e estudos. Dentre os fatores contribuintes para isso, podemos citar: técnica relativamente recente em nosso meio; dificuldade de comparação entre os centros que realizam o procedimento, ocasionada pelas diferentes experiências quanto à técnica operatória; falta de homogeneidade entre os grupos atendidos e dificuldade para oferecer a técnica, que é custosa, em um sistema público de saúde.

Observou-se 43,2% de RC, índice dentro da faixa relatada pela literatura internacional (40-82%)⁴, ressaltando-se ainda que, provavelmente, dentro da realidade brasileira, lidamos com pacientes em estádios mais avançados da doença. Alguns serviços relatam índices de respostas completas ainda maiores, 59-85%, com a adição do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)⁴, fármaco esse que até o momento seria benéfico principalmente para pacientes com grandes volumes tumorais⁹. No entanto, reitera-se que estudo multicêntrico publicado em 2006 não encontrou tais vantagens com o uso do TNF- α , após três meses de seguimento¹⁵, o que, associado ao seu grande custo, o inviabiliza em nossa realidade.

Três pacientes se submeteram pela segunda vez à perfusão isolada de membro com hipertermia, fato esse que tem sido descrito em casos de recorrência da doença⁹.

Quanto às taxas de toxicidade regional e sistêmica, as complicações pós-operatórias encontradas foram relativamente pequenas, dada a complexidade do procedimento. Explica-se ainda que o único caso de complicação regional maior, envolvendo amputação de membro, se tratava de paciente com complicações vasculares importantes no pré-operatório, que havia se recusado à indicação prévia de desarticulação de membro feita em outro serviço. Submeteu-se portanto à PIM como uma última tentativa, ciente no entanto do prognóstico ruim de seu membro. Tais taxas de toxicidade viabilizam também a discussão quanto à possível indicação de PIM para pacientes que, além do acometimento locoregional, apresentam ainda metástase visceral.

Assim, a PIM com hipertermia é método que, embora não altere a sobrevida desses pacientes⁴, gera grande impacto em termos de qualidade de vida, sobretudo em indivíduos com inúmeras lesões ulceradas e dolorosas. Os dados obtidos nessa casuística corroboram os descritos pela literatura internacional, demonstrando a possibilidade do uso da PIM também na realidade brasileira.

ABSTRACT

Background: To evaluate our cases at the Skin Tumors Sector of Plastic Surgery Division at Federal University of São Paulo in relation to Isolated Limb Perfusion (ILP) for the treatment of in transit melanoma metastases, as well as the results, comparing them with international literature. **Methods:** From May 1993 until April 2007, 41 patients with in transit metastases of skin melanoma were submitted to 44 ILP. Medical registry observations were evaluated in terms of regional and systemic toxicity and tumoral response after ILP. The obtained results were compared with international literature and posterior conclusions were done. **Results:** We observed 43.2% of complete responses, 36.4% of partial responses and 20.4% of no responses after the procedures. Acute regional toxicity was in general restricted to slight erythema or edema, and there was no single case of serious systemic complication. **Conclusion:** The obtained data are in accordance with international literature demonstrating the importance and the possibility of ILP for locoregional control of in transit metastases of skin melanoma also in Brazilian reality.

Key words: Melanoma; Chemotherapy, cancer, regional perfusion; Neoplasm Metastasis.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2006.
2. Wainstein AJA, Belfort FA. Conduta para o melanoma cutâneo. Rev Col Bras Cir. 2004;31(3):204-14.
3. Santos ID. Melanoma cutâneo. In: Forones NM, Garcia Filho RJ, Tadolero H, Freire CAR. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. UNIFESP/Escola Paulista de Medicina: oncologia. São Paulo: Manole; 2005. p. 191-205.
4. Grünhagen DJ, de Wilt JHW, van Geel AN, Eggermont AM. Isolated limb perfusion for melanoma patients- a review of its indications and the role of tumour necrosis factor- α . Eur J Surg Oncol. 2006; 32(4):371-80. Epub 2006 Mar 7.
5. Noorda EM, Takkenberg B, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, Hart GA, Kroon BB. Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma. Ann Surg Oncol. 2004; 11(5):491-9. Epub 2004 Apr 12.
6. Creech O, Krentz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. Ann Surg. 1958; 148(4):616-32.
7. Zogakis TG, Bartlett DL, Libutti SK, Liewehr DJ, Steinberg SM, Fraker DL, Alexander HR. Factors affecting survival after complete response to isolated limb perfusion in patients with in-transit melanoma. Ann Surg Oncol. 2001; 8(10):771-8.
8. Brunstein F. Efeito antitumoral de histamina em combinação com melfalano na perfusão de membro isolado: estudos pré-clínicos [Dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2005.
9. Knorr C, Meyer T, Janssen T, Goehl J, Hohenberger W. Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients. Eur J Surg Oncol. 2006; 32(2):224-7. Epub 2005 Nov 11.
10. Alexander HR, Fraker DL, Bartlett DL. Isolated limb perfusion for malignant melanoma. Semin Surg Oncol. 1996; 12(6):416-28.
11. Liénard D, Eggermont AM, Kroon BB, Schraffordt Koops H, Lejeune FJ. Isolated limb perfusion in primary and recurrent melanoma: indications and results. Semin Surg Oncol. 1998;14(3):202-9.
12. Brunstein F. Alterações metabólicas na perfusão isolada de membro para o tratamento do melanoma maligno avançado [Dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.
13. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB. Prognostic factors for survival after isolated limb perfusion for malignant melanoma. Eur J Surg Oncol. 2003; 29(10):916-21.
14. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
15. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, et al; American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. 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.

Como citar este artigo:

Pasin VP, Oliveira AF, Santos IDA, Ferreira LM. Perfusão isolada de membro com hipertermia no tratamento das metástases em trânsito do melanoma cutâneo. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2008; 35(3). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Victor Pavan Pasin
Avenida Rouxinol, 837, apto 55B
Indianópolis
04516-001 - São Paulo – SP
Tel: (11) 96060204
vpasin@yahoo.com.br