



III Congreso Nacional SEOQ
Sociedad Española de Oncología Quirúrgica
V Reunión GECOP
Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal

Del 3 al 4 de Octubre de 2013
PALACIO DE CONGRESOS DE ALICANTE
ILUSTRE COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE ALICANTE



Melanoma

- Tratamiento Locorregional
- Perfusión - Infusión de Extremidades
- Electroquimioterapia

Dr. J. Farré Alegre
Cirugía Oncológica
Hospital Quirón Torrevieja





Melanoma

- Neoplasia agresiva que puede **metastatizar** a cualquier órgano del cuerpo
- El **pronostico** del melanoma cutáneo se relaciona con: **localización** y **la profundidad** del tumor primario así como **presencia** o ausencia de enfermedad **metastásica** locorregional y distante
- La **Cirugía** representa la **modalidad de tratamiento primario** para el melanoma cutáneo primario, y la escisión adecuada es importante para disminuir el riesgo de una recurrencia local.
- La **recidiva local** se define como el **nuevo crecimiento del tumor dentro de 2 cm de la cicatriz** después de la extirpación quirúrgica definitiva de un melanoma primario con márgenes quirúrgicos adecuados.
- Las **recurrencias** que están **a más de 2 cm de la lesión primaria, pero no están más allá** de la **cuenca ganglionar regional** se denominan en las **metástasis de tránsito**



Mecanismos de Recurrencia Local

La recidiva local potencialmente puede surgir como resultado de uno o de los varios mecanismos:

- **Escisión incompleta** de la lesión primaria
- **Metástasis de tránsito** - En estrecha proximidad con el tumor primario original es de microsátélites o "en tránsito" nódulos de melanoma del tumor primario, físicamente por diseminación linfática
- **Segundo melanomas primarios** - Melanoma primario que surge en la periferia de un melanoma previamente extirpado de una recidiva local. Evidencia histológica del melanoma “in situ” dentro de una sospecha de recurrencia local.
- **Diseminación hematológica** - Recurrencia local puede ser resultado de la diseminación hematológica con la implantación de las células tumorales cercanas al lugar de la escisión inicial. Estrecha relación entre la diseminación hematológica y recurrencia local

Melanoma

Después de un tratamiento adecuado de los melanomas de alto riesgo:

- Breslow > 2 mm
- Presencia de ulceración
- Nódulos positivos o recurrentes

Entre el **(5 - 18%)** desarrollan en metástasis en tránsito durante su evolución natural



Melanoma en Extremidades



Metástasis Cutáneas: Estrategias terapéuticas

- Cirugía
- Quimioterapia
- Radioterapia
- ILP(perfusión aislada extremidad)
- IAE (infusión aislada de extremidad)
- Tratamientos locales:
Electroquimioterapia
Interleukina
- Ipilimumab ...





Tratamiento Locorregional

➤ **ILP** - Perfusión Aislada de Extremidad
TNF+MELFALAN

➤ **IAE** - Infusión Aislada de Extremidad
MELFALAN

➤ Electroquimoterapia



Objetivos de Perfusión e Infusión Aislada de Extremidades

- Control Locorregional
- Conservación de la Extremidad
- Disminuye los efectos secundarios sistémicos
- Mejoría Calidad Vida (Amputación)



Infusión Aislada de Extremidad (IAE)

- ❖ **Técnica Percutánea Radioguiada**
- ❖ **Buena Tolerancia**
- ❖ **Baja Morbilidad**
- ❖ Únicamente infusión de **Melfalan**
- ❖ Indicada en Pacientes de **alto riesgo quirúrgico**
- ❖ **Menor efectividad** que ILP (Perfusión Aislada Extremidades)



Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor.

Trial Z0020

Melphalan

Melphalan + TNF

	N°patients	CR	N°patients	CR
3-months follow-up	58	14 (25%)	58	15 (26%)
6-months follow-up	44	9 (20%)	45	19 (42%)

Problem: 27 patients unavailable to 6 months follow-up

Journal of Clinical Oncology. 2006 Sep 1;24(25):4196-201.

Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, Sussman JJ, Kraybill WG, Kane JM 3rd, Alexander HR, Lee JE, Mansfield PF, Pingpank JF, Winchester DJ, White RL Jr, Chadaram V, Herndon JE 2nd, Fraker DL, Tyler DS; American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020.

The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.



Perfusión Aislada de Extremidades (ILP)

Indicaciones:

- Melanoma Extremidades Avanzado:
 - Metástasis en Tránsito
 - Tumores Voluminosos
 - Tumores Multicéntricos
 - Tumores Irresecables

- Sarcoma de Partes Blandas



Perfusión Aislada de Extremidades (ILP)

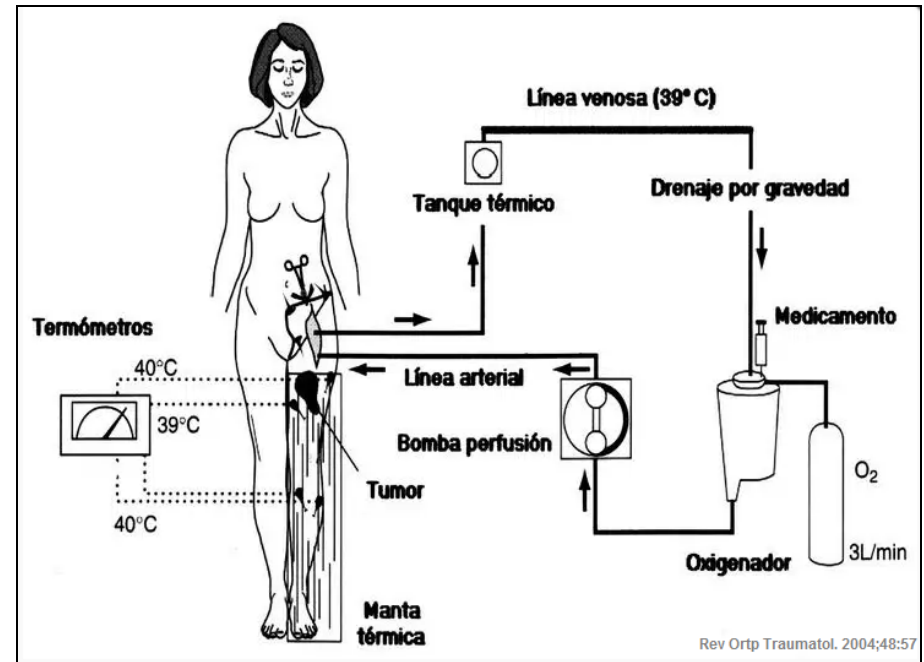
ventajas

- ❖ Concentraciones de Quimioterapia 15 a 25 veces superiores a vía sistémica
- ❖ Aislamiento extremidad previene efectos secundarios sistémicos
- ❖ Eficacia de la quimioterapia aumenta con hipertermia

Perfusión Aislada de Extremidades

Técnica Quirúrgica:

- ❖ Aislamiento Vascular Completo
- ❖ Canulación de la Arteria y Vena Femoral
- ❖ Canulación de la Arteria y Vena Axilar
- ❖ Ligadura de las Vasos Colaterales
- ❖ Torniquete para evitar fugas





Perfusión Aislada de Extremidades

Historia

- **1953 Klopp** Combined administration of aureomycin and nitrogen mustard. Effects of the intra-arterial administration on human cancer.

Describe la administración local de citostáticos

Cancer. 1953 Mar;6(2):280-7

Barberio R, Berry N, Bateman J, Cromer JK, Klopp CT.

- **1958 Creech** Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit

Introduce la perfusión regional utilizando un circuito extracorporeo

Ann Surg. 1958 Oct;148(4):616-32.

Creech, Krementz ET, Ryan RF, Winblad JN.

Objetivo → Administrar altas dosis de agentes citostáticos
Evitando los efectos secundarios



Perfusión Aislada de Extremidades (ILP)

- ❖ **1960 Holanda**
 - **Hipertermia originaba la regresión tumoral**
 - Lejeune y Lienard utilizan FNT- α + Melfalan en ILP con hipertermia
- ❖ **1996 Estudio Europeo**
 - 200 perfusiones en 186 pacientes. Evita la amputación en el 80% extremidades
- ❖ **1999 ASCO (Atlanta)**
 - Resultado de 270 perfusiones aisladas de extremidades en 246 pacientes
- José Farre Alegre, Maritza Duarte, Manuel Sureda González, Pere Bretcha Boix, Carlos Dussan, Antonio Ballester, Aurora Crespo, Antonio Brugarolas Masllorens
Cir. Esp. 2012;90:114-20.

Hipertermia

Efectos

- Vasos Tumorales Neoformados: Estasis y disminución del flujo
- Dilatación capilar en tejido sano que aumenta hasta 6 veces el flujo
- Daños intrínsecos en tejidos tumorales
- Aumenta la sensibilidad del tejido al citostático: Mejora la eficacia
Mayor tasa de respuestas





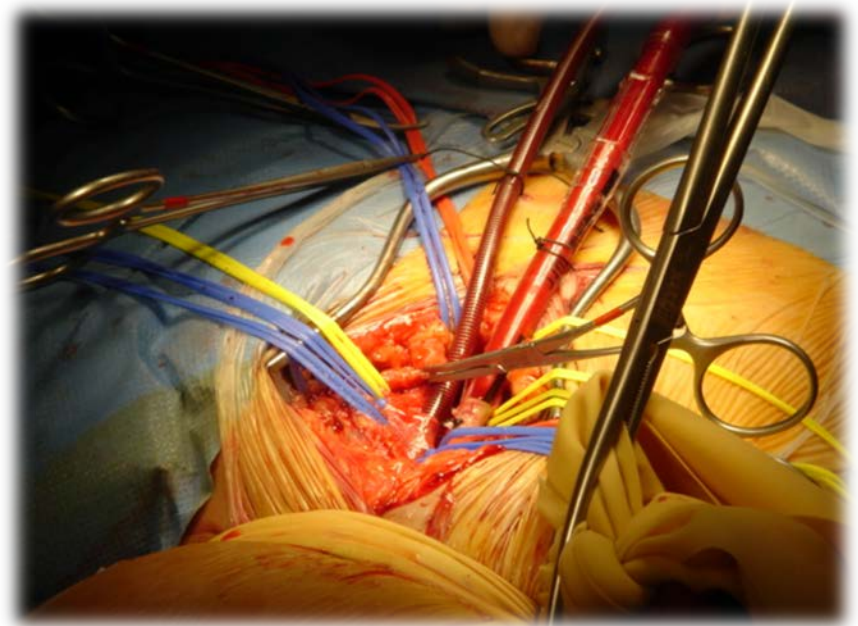
Equipo Multidisciplinar y Tecnología

- Anestesiastas
 - Cirujanos
 - Oncólogos
 - Medico Nuclear
 - Perfusionista
 - Farmaceutico
-
- Circulación extracorporea
 - Oxigenador
 - Calentador
 - Sonda isotopica
 - Sistema de control de temperatura



Fluidos

- 400 ml - 500 ml de concentrado hematíes
- 250 ml plasma
- Bicarbonato
- Heparina 0.5 ml. 2500 - 5000 ui/ml
- Flow-rate en un rango 150 - 750 ml/min



Técnica de Perfusión Aislada de Extremidades

- ❖ Conexión: Circulación extracorpórea (Bomba de perfusión)
Oxigenador y Calentador
- ❖ Inyección Radio-Trazador (Sistémico y Extremidad)
- ❖ Control Ausencia de Fugas. Sonda Isotópica

Procedimiento





Tiempos en Perfusión Aislada de Extremidades

Minuto 0´

Temperatura = 38°C

Administración TNF α en reservorio o línea arterial

Minuto 30´

Temperatura = 38°C

Administración Melphalan en el reservorio
o línea arterial

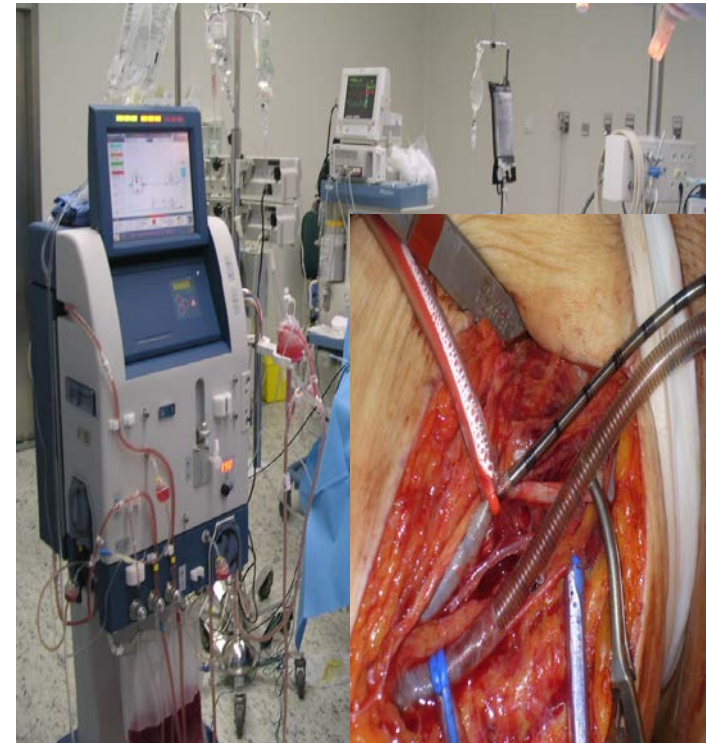
Minuto 45´

Temperatura se eleva progresivamente hasta los 40° c

Minuto 90´

Temperatura = 40°C

Parada y lavado de la extremidad





Perfusión Aislada de Extremidades

Terapia Loco-regional

No presenta impacto en la supervivencia global del paciente, que depende de factores pronósticos de su enfermedad

Morbilidad Asociada

- ✓ Eritema
- ✓ Epidermiolisis
- ✓ Amputación



Plataforma de Oncología - Melanoma

Período 11/2001 - 02/2013:

- Tratado 29 pacientes (20 mujeres y 9 varones)
- Estadio III - IV
- Edad de 62 años (29 – 82 años)
- 21 pacientes (75%) recibieron Quimioterapia / Radioterapia preoperatoria
- 15 pacientes (54%) habían realizado linfadenectomía previa a la perfusión
- 29 pacientes (100%) estudio previo mediante TAC / RMN / PET-CT



Plataforma de Oncología – Melanoma Brazo Derecho

Caso Clínico



PREOPERATORIO



4 MESES POST ILP



Plataforma de Oncología – Melanoma Pierna Izquierda

Caso Clínico



PREOPERATORIO



4 MESES POST ILP



Plataforma de Oncología – Melanoma Pierna Derecha

Caso Clínico



PREOPERATORIO



2 MESES POST ILP



Plataforma de Oncología - Melanoma

Morbilidad Postoperatoria

Morbilidad	%
Anemia	13 %
Hipotensión Arterial	3%
Hipertensión Arterial	3%
Insuficiencia Respiratoria	3%
Trombosis Venosa Profunda	3%
Insuficiencia Cardíaca	3%
Neumonía	3%



Plataforma de Oncología - Melanoma

Resultados

Resultados	%
Respuesta Clínica	97%
Respuesta Completa	52%
Respuesta Parcial	45%
No Respuesta	3%
Promedio Fuga Sistema	4%

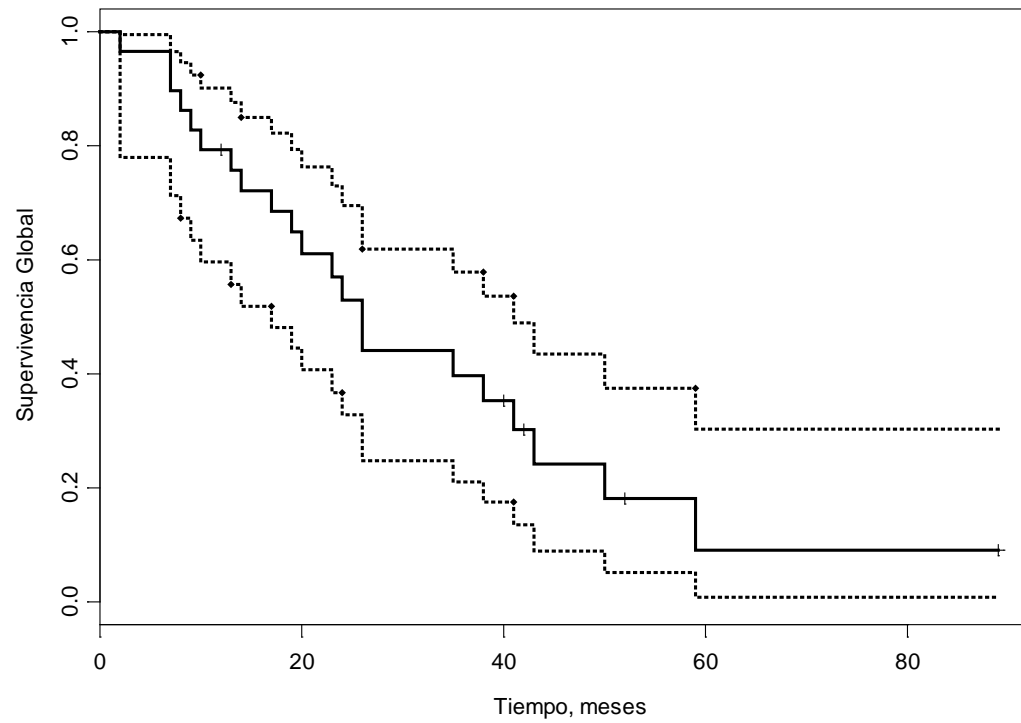


Plataforma de Oncología - Melanoma

- Resección de Recidivas 7 pacientes **23%**
- 21 pacientes recibieron Quimioterapia postoperatoria **75%**
- 1 paciente recibió Quimioterapia y Radioterapia **3,5%**
- 14 pacientes recibieron inmunoterapia TIL (linfocitos infiltrantes de tumor) **50%**

melanoma

Serie Perfusión Melanoma





Plataforma de Oncología - Melanoma

Resultados

Supervivencia Libre Progresión	6 meses (0 – 77 meses)
--------------------------------	------------------------

Mediana Supervivencia	20 meses (2 – 89 meses)
-----------------------	-------------------------

Amputaciones	0 %
--------------	-----

Actualidad	8 pacientes vivos
------------	-------------------

Actualidad – No enfermedad	5 pacientes
----------------------------	-------------

Actualidad – Progresión Local	1 paciente
-------------------------------	------------

Actualidad – Progresión Sistémica	2 pacientes
-----------------------------------	-------------

Terapia local Electroquimioterapia

La técnica consiste en tratar tejidos cancerosos mediante la combinación de moléculas clásicas de **quimioterapia** (bleomicina o cisplatino) que gracias a **pulsos eléctricos** locales, intensos pero muy cortos, multiplican su efectividad contra el tejido enfermo con apenas efectos secundarios.



¿Por qué la Electroporación ?

Actualmente contamos con fármacos que poseen una alta actividad antitumoral y una citotoxicidad intrínseca muy elevada, desafortunadamente debido a sus características moleculares (Tamaño, Cargas eléctricas, etc..) estas moléculas presenta una baja o nula permeabilidad a membranas biológicas

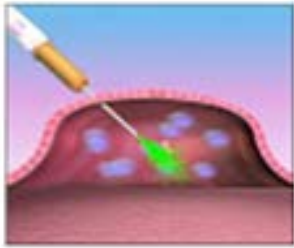
El **CLINIPORATOR™** es un equipo médico para la Electroporación de tejidos. Ha sido diseñado en particular para la Electroquimioterapia y la Electroterapia Génica



Electroquimioterapia

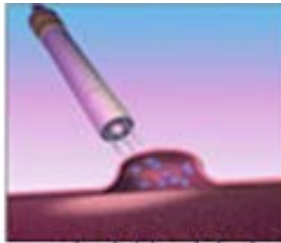
Técnica

Paso 1



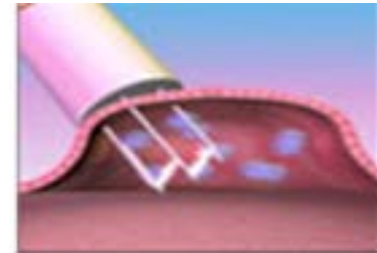
Administrar Fármaco
I.V. o Subcutánea

Paso 2



Incisión del Electrodo
en el nódulo tumoral

Paso 3



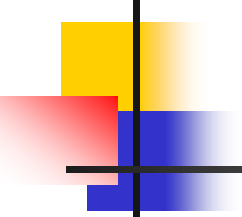
Aplicar Pulso Eléctrico
(apertura poros membrana celular)



Electroquimioterapia

Indicaciones Terapéuticas

- ❖ Tumores cutáneos primarios: Carcinoma células basales y escamosas
- ❖ Metástasis de melanoma simple o en tránsito
- ❖ Metástasis cutáneas de cualquier tumor independientemente de su histología



Clin Transl Oncol (2011) 13:000-000
DOI

EDUCATIONAL SERIES

Red Series

CURRENT TECHNOLOGY IN CANCER RESEARCH AND TREATMENT

Electrochemotherapy for treatment of skin and soft tissue tumours. Update and definition of its role in multimodal therapy

Vicente Muñoz Madero* · Gloria Ortega Pérez*

- 7 Pacientes con melanoma se asoció electroquimioterapia a ILP
- 2 Pacientes por presentar lesiones fuera del area de perfusión
- 5 Pacientes por presentar lesión residual no extirpable



Electroquimioterapia – Pacientes Tratados



Electroquimioterapia – Pacientes Tratados





Conclusiones – Perfusión Aislada Extremidad –ILP Infusión Aislada Extremidades -IAE

- ✓ Opción de tratamiento loco-regional del melanoma
- ✓ Ratio respuesta elevado
- ✓ Baja morbilidad
- ✓ Potencial supervivencia de más de un año
- ✓ Coste aceptable
- ✓ ILP con melfalán - TNF en hipertermia ha demostrado ser factible y seguro en un enfoque multidisciplinario.
- ✓ Altas tasas de control local y evita la amputación en un elevado número de pacientes
- ✓ Nuestros resultados son comparables a los de la literatura conocida



Conclusiones – Perfusión Aislada Extremidad

- ✓ Equipo multidisciplinar
- ✓ Infraestructura adecuada
- ✓ Los mejores tratamientos sistémicos del melanoma diseminado facilitará mejores beneficios de la ILP
- ✓ Asociación de ILP + Electroquimioterapia mejora el control local de estos tumores
- ✓ Técnicas Complementarias
- ✓ La **ESMO** recomienda su uso en el tratamiento del **Melanoma inoperable de extremidades y/o metástasis en tránsito.**

Consideraciones de los costes

Pharmacoeconomics

- IHP
 - 28300 EUR for the procedure
 - More than 12 months improvement in OS
 - 28300 EUR per life year gained or less if there are longterm survivors
- Ipilimumab
 - 87000 EUR for 4 injections
 - 2.1 months improvement in OS
 - (Robert, 2012)



HOSPITAL
QUIRÓN
Torrevieja

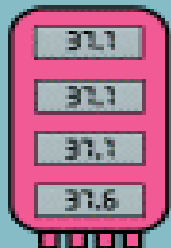


FUNDACIÓN
TEDECA
PLATAFORMA DE ONCOLOGÍA

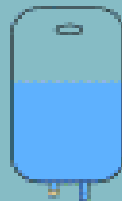


GRACIAS

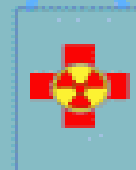
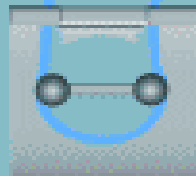
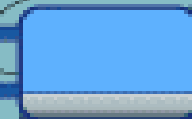
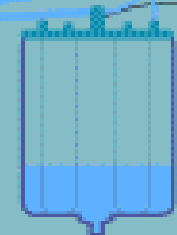
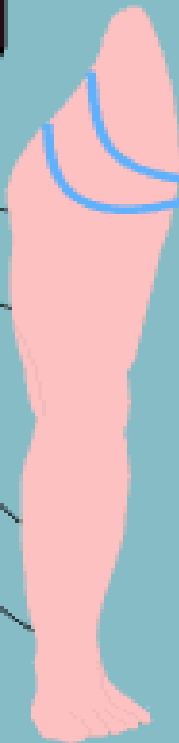
4 Leg Temps



Prime: 800 ml Plasmalyte A
5000 u Heparin
25 mEq NaHCO₃
50 ml 25% Albumin



Venous Temp
Arterial Temp
Arterial Pressure



Washout