

**A Perfução Isolada dos Membros  
no melanoma maligno  
(a experiência do IPO-Porto)**

Trabalho elaborado para a obtenção do  
título de Especialista em Cardiopneumologia  
(ensino superior politécnico)

***Ana Cristina Baeta Serra de Campos Silva***

Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto

Instituto Politécnico do Porto

Dezembro de 2012

# Índice

Agradecimentos.....	pág. 02
Preâmbulo.....	pág. 03
Resumo.....	pág. 05
Lista de siglas e acrónimos, lista de tabelas, lista de gráficos.....	pág. 06
<b>Parte 1 - O contexto</b>	
1.1. O melanoma e outras neoplasias cutâneas submetidas a PIM.....	pág. 07
1.1.1. Tipos de melanoma cutâneo maligno.....	pág. 07
1.1.2. Epidemiologia e tratamento do melanoma maligno.....	pág. 07
1.1.3. O estadiamento do melanoma.....	pág. 08
1.1.4. Outras neoplasias cutâneas em que a técnica é aplicada.....	pág. 10
1.2. A Perfusão Isolada dos Membros.....	pág. 10
1.2.1. Nota histórica.....	pág. 10
1.2.2. Objetivos e indicações clínicas da técnica.....	pág. 11
1.2.3. A experiência internacional.....	pág. 12
1.2.4. A experiência do IPOFG-Porto.....	pág. 13
<b>Parte 2 - A técnica e a terapêutica no IPOFG-Porto</b>	
2.1.O procedimento.....	pág. 16
- Posicionamento do garrote e colocação das sondas de temperatura.....	pág. 16
- Isolamento térmico do membro.....	pág. 16
- Hipocoagulação e sensibilização com pirofosfato.....	pág. 16
- O equipamento e material da circulação extracorporeal.....	pág. 17
- Abordagem cirúrgica da artéria e da veia e sua canulação.....	pág. 17
- Entrada em circulação extracorporeal e aplicação do garrote.....	pág. 18
- Aquecimento e oxigenação.....	pág. 18
- Administração do radiofármaco e monitorização da fuga.....	pág. 18
- Administração e perfusão do citostático.....	pág. 19
- Lavagem do membro.....	pág. 20
- Restabelecimento da circulação sistémica no membro.....	pág. 20
2.2. Os citostáticos.....	pág. 20
2.3. A casuística.....	pág. 22
<b>Parte 3 - O seguimento (follow-up)</b>	
3.1. Internamento:.....	pág. 25
3.1.1.Toxicidade regional.....	pág. 25
3.1.2.Toxicidade sistémica.....	pág. 26
3.2. Ambulatório:.....	pág. 26
3.2.1.Tipo de resposta clínica.....	pág. 27
3.2.2.Tempo para progressão da doença.....	pág. 27
3.2.3.Tempo de sobrevida.....	pág. 28
3.2.4.Taxa de amputação e taxa de amputações evitadas.....	pág. 28
<b>Parte 4 - As reflexões</b>	
4.1. Os custos.....	pág. 30
4.2. Sobrevivência e qualidade de vida.....	pág. 31
4.3. Perspetivas futuras.....	pág. 31
Referências bibliográficas.....	pág. 33
Anexos.....	pág. 35
Anexo 1 – Melanoma maligno.....	pág. 35
Anexo 2 - Nível de Clark/ índice de Breslow.....	pág. 35
Anexo 3 – Esquema da Perfusão Isolada dos Membros.....	pág. 36
Anexo 4 – Caso clínico 2012.....	pág. 37

## Agradecimentos

- À presidente do Instituto Politécnico do Porto, Prof. Doutora Rosário Gambôa, pelo financiamento dos custos deste processo...
- Ao presidente da ESTSP, Prof. Doutor Agostinho Cruz, pelo esforço na atribuição da licença que permitiu a elaboração deste trabalho...
- Ao Serviço de Clínica da Pele do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil - Porto, na pessoa da sua diretora, Dr<sup>a</sup> Matilde Ribeiro, pela autorização do acesso aos procedimentos cirúrgicos e aos dados do serviço...
- Ao colega Jorge Narciso, Cardiopneumologista/Perfusionista no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil - Porto, pelo interesse e apoio permanentes...

## Preâmbulo

Este trabalho foi realizado no âmbito das provas públicas requeridas para a obtenção do título de Especialista em Cardiopneumologia, título esse válido para a carreira docente do Ensino Superior Politécnico. A submissão às provas para obtenção do título de Especialista em Cardiopneumologia assenta em dois interesses, um pessoal e outro institucional. O interesse pessoal é o possibilitar o acesso à categoria de Professor Coordenador, quando tal for possível, e o interesse institucional é poder contribuir para a avaliação externa positiva do curso de Cardiopneumologia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, a realizar no ano letivo 2014/2015.

O regulamento de acesso ao título de Especialista do Instituto Politécnico do Porto estabelece que o trabalho apresentado nas provas públicas para obtenção do título de Especialista pode ser original ou pode constar do currículo, desde que não tenha sido defendido em qualquer tipo de provas públicas.

Com base neste pressuposto, foi realizado um trabalho misto, ou seja, sendo um trabalho totalmente realizado para este fim, e portanto completamente original, também consta do currículo, pois teve como inspiração duas comunicações orais que a candidata fez sobre o tema, uma realizada há 20 anos (1992), pouco depois da implementação da terapêutica da Perfusão Isolada dos Membros (PIM) em Portugal, no 2º congresso da APTEC (Associação Portuguesa de Cardiopneumologistas) e outra realizada há 12 anos (2000), nas primeiras jornadas da APP (Associação Portuguesa de Perfusionistas), também versando o mesmo tema (não é possível apresentar as mesmas em anexo porque já não existem). Para além dessas duas comunicações orais, também contribuiu para a escolha do tema o facto de a dissertação de mestrado recentemente concluída ter versado a efetividade desta técnica no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto (IPOFG-Porto), com um trabalho feito a partir de uma amostra de doentes...

Pretendeu-se fazer um trabalho que apresentasse os conceitos mais atuais relativamente à PIM, no contexto e protocolo do IPOFG-Porto, sem deixar de abordar o contexto histórico, as principais modificações desta terapêutica ao longo dos anos, não só em Portugal como noutros países, a evidência científica existente sobre este tema, e ainda abordando também as principais interrogações que atualmente se colocam aos que fazem investigação clínica com estes doentes e para estes doentes...

Porquê este tema? Porque a autora fez parte da equipa que iniciou a prática clínica desta terapêutica, no IPOFG-Porto, em Outubro de 1990, tendo colaborado com esta instituição até Abril de 1993, executando um total de 40 PIM... Porque a PIM é uma das várias técnicas executadas pelos Perfusionistas, em Portugal e no mundo, no âmbito da sua formação/especialização, a Perfusão Cardiovascular ou Tecnologia Extracorporal... Porque foi no

âmbito da Cirurgia Cardíaca, no Serviço de Cirurgia Torácica do Centro Hospitalar de Gaia/Espinho, onde exerceu a sua profissão/especialização a tempo integral durante 13 anos, que os contactos e o convite surgiram... E sobretudo porque foi uma experiência muito positiva e muito marcante, pela inovação, pelas características específicas do procedimento, e pelas implicações para os doentes...

## **Resumo**

### **Parte I - O contexto**

Neste capítulo faz-se a contextualização essencial do tema, dividindo-a em duas secções. A primeira secção apresenta conceitos relativos à patologia principal, o melanoma, apesar desta técnica não se aplicar só em doentes com esta patologia, mas considerando o peso da mesma na casuística da instituição, idêntico ao de outras instituições internacionais. A segunda secção apresenta o enquadramento da técnica e da terapêutica da Perfusão Isolada dos Membros, destacando as principais alterações ocorridas nos protocolos dos centros que a praticam, ao longo das últimas décadas.

### **Parte II - A técnica e a terapêutica no IPOFG-Porto**

Neste capítulo é explicado passo a passo o procedimento da Perfusão Isolada dos Membros, segundo o protocolo do IPOFG-Porto, ilustrando cada passo com imagens de um caso real. Este procedimento apoia-se na técnica da circulação extracorporeal, para aplicar uma terapêutica, a perfusão em dose elevada de uma dose pré-determinada de um ou mais citostáticos. São depois enumeradas as características essenciais de cada um dos citostáticos que foram e são usados na PIM ou associados a ela, terminando com a exposição da casuística da instituição, trabalhada apenas em contexto descritivo.

### **Parte III - O seguimento dos doentes**

Neste capítulo elencam-se e explicam-se as variáveis em estudo no follow-up destes doentes, quer no pós-operatório imediato, quer no seguimento em ambulatório. O follow-up destes doentes pode ser muito longo, quase sempre dependendo do estadiamento prévio da doença antes da realização da PIM. O tipo de resposta clínica deve obter-se entre os 3 e os 6 meses pós PIM, mas pode obter-se antes ou depois. Todas as variáveis estão perfeitamente definidas internacionalmente e dão um contributo específico para o conhecimento da história natural da doença, mas para os doentes a que assume maior impacto é a necessidade, ou o evitar, da amputação do membro. São apresentados os dados destas variáveis relativos ao IPOFG-Porto.

### **Parte IV - As reflexões**

Neste capítulo são feitas algumas reflexões sobre o custo, a sobrevivência e a qualidade de vida, e as perspetivas futuras da Perfusão Isolada dos Membros. Apesar da sua inegável eficácia terapêutica, a PIM é um procedimento de custo elevado e restrita a centros especializados, o que provoca assimetrias significativas. Os dados internacionais são claros, até agora não parece ter contribuído para um aumento da esperança média de vida destes doentes, mas o seu contributo para a qualidade de vida e manutenção da funcionalidade dos doentes é enorme. A Infusão Isolada dos Membros aparece como uma técnica standard promissora na quimioterapia regional.

## **Lista de siglas e acrónimos**

PIM – Perfusão Isolada dos Membros  
IPOFG-Porto – Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto  
EUA – Estados Unidos da América  
AJCC – American Joint Committee on Cancer  
TNM - Classificação TNM ( Tumor, Nódulos, Metástases)  
TNF- $\alpha$  – Tumour Necrosis Factor Alfa  
DTIC – Dacarbazina  
UI – Unidades Internacionais  
PVC – Policloreto de polivilina  
Fr – french  
CEC – Circulação Extra-Corporal  
mCI – milicurie  
ADN – Ácido Desoxirribonucleico  
ARN – Ácido Ribonucleico  
RC – Resposta Completa  
RP – Resposta Parcial  
SR – Sem Resposta  
PD – Progressão Doença

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 – Caracterização geral das PIM realizadas no IPOFG-Porto

## **Lista de gráficos**

Gráfico 1 – Distribuição cronológica das PIM realizadas no IPOFG-Porto

## **Lista de figuras**

Figura 1 – Colocação do garrote  
Figura 2 – Colocação das sondas de temperatura  
Figura 3 – Isolamento do membro com papel de estanho  
Figura 4 – Isolamento do membro com manta térmica descartável  
Figura 5 – Ligação do sistema de aquecimento  
Figura 6 – Máquina de Circulação Extracorporal com circuito montado  
Figura 7 – Ionosteril utilizado para elaborar o perfusato  
Figura 8 – Isolamento da artéria e da veia femorais  
Figura 9 – Canulação da artéria e da veia femorais  
Figura 10 – Bomba arterial com indicação do débito calculado  
Figura 11 – Entrada em Circulação Extracorporal  
Figura 12 – Ajuste do garrote (banda de Esmarch)  
Figura 13 – Permutador de calor com indicação das temperaturas da água  
Figura 14 – Debitómetro/Misturador de gases  
Figura 15 – Administração do radiofármaco a nível central  
Figura 16 – Administração do radiofármaco no circuito extracorporal  
Figura 17 – Sonda colocada no pré-córdio para monitorização de fugas  
Figura 18 – Medição da percentagem de fuga circuito /circulação sistémica  
Figura 19 – Registo de todas as medições de fugas  
Figura 20 – Administração do citostático – TNF- $\alpha$   
Figura 21 – Administração do citostático – Melphalan  
Figura 22 – Tetraspan utilizado para fazer a lavagem do Membro  
Figura 23 – Entrada e saída do soro para lavagem do citostático  
Figura 24 – Massagem do membro para drenar citostático  
Figura 25 – Saco de coleta do sangue venoso rejeitado

## Parte 1 - O contexto

### 1.1.O melanoma e outras neoplasias cutâneas submetidas a PIM

#### 1.1.1.Tipos de melanoma cutâneo maligno

O melanoma é uma neoplasia que pode surgir em várias localizações no organismo, sendo a mais comum na pele, mas podendo surgir também nas mucosas oral e anogenital, no esófago, nas meninges e nos olhos. É o processo neoplásico responsável pela maior taxa de mortalidade oncológica em Dermatologia. A sobrevivência varia entre a da população em geral, se a doença é detetada precocemente, até uma taxa inferior a 10 % aos 5 anos se a doença é detetada em estadios avançados com metástases (Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009).

No caso do melanoma cutâneo, este está classificado clinicamente em quatro tipos: o melanoma superficial, que é o tipo mais frequente, abrange cerca de 70 % dos casos, a lesão desenvolve-se em extensão; o melanoma nodular, que é o 2º tipo mais frequente, abrange entre 15 a 30% dos casos, e a lesão é papulosa, sendo o mais agressivo; o melanoma acral lentiginoso, que é o 3º na incidência, surge nas extremidades digitais e nas unhas; e o melanoma lentigo maligno, que é o menos frequente, cerca de 5% dos casos, e em que a lesão surge em áreas de maior exposição solar e onde já exista lentigo (Fernandes, Calmon et al. 2005).(anexo 1)

Em termos histológicos, utilizam-se o nível de Clark e o índice de Breslow para avaliar, respetivamente o grau de profundidade e a espessura do tumor. No nível de Clark o grau I significa que está confinado à epiderme (melanoma in situ); no grau II invade a camada superior da derme papilar; no grau III atinge a camada inferior da derme papilar; no grau IV invade a derme reticular e no grau V atinge os tecidos subcutâneos. O índice de Breslow avalia a espessura do tumor, desde o ponto mais superficial da lesão até ao ponto mais profundo de invasão, é calculado em milímetros, e tem quatro níveis: <1 mm, entre 1 e 2 mm, entre 2,1 e 4 mm, e mais de 4 mm. (Fernandes, Calmon et al. 2005).(anexo 2)

#### 1.1.2.Epidemiologia e tratamento do melanoma maligno

O melanoma maligno tem a incidência mundial mais elevada na Austrália, e na Europa nos países da Escandinávia. Tem uma maior incidência no género masculino na Austrália e na América do Norte, ao contrário da Europa, onde a incidência é maior no género feminino (MacKie, Hauschild et al. 2009).

O melanoma maligno é uma neoplasia cutânea cuja incidência tem vindo a aumentar no mundo ocidental, sendo possível registar um aumento médio de 2,7% nas últimas duas décadas (Deroose, Eggermont et al. 2011).

Os fatores de risco mais frequentes, são a história familiar, a presença de múltiplos nevos, a exposição solar elevada na infância, a pele caucasiana tipo 1 e 2, o cabelo ruivo ou loiro, a história

de queimadura solar, o uso de solário sobretudo antes dos 30 anos, o tipo de ocupação, e a exposição a pesticidas (MacKie, Hauschild et al. 2009).

Aproximadamente 5 a 8% dos doentes com melanoma desenvolvem metástases em trânsito, sendo que essa recorrência/progressão regional normalmente precede o aparecimento da doença sistémica (Deroose, Eggermont et al. 2011).

O tratamento da doença nesta fase de recorrência/progressão regional é importante, porque cerca de metade destes doentes permanece em média ainda 2 anos sem evidência de doença sistémica (Raymond, Beasley et al. 2011).

O tratamento deste tipo de neoplasia pode ser feito seguindo várias abordagens. Nos casos em que os doentes desenvolveram um número limitado de lesões primárias ou metástases de pequena dimensão, a opção mais segura é a excisão cirúrgica, podendo também equacionar-se as injeções intralésão, a ablação por laser, a quimioterapia, a radioterapia, ou a electroquimioterapia, entre outras (Rossi, Pasquali et al. 2010).

Este tipo de cancro tem uma incidência de 40 a 50% de lesões primárias nos membros, e regista taxas de resposta de cerca de 20 % com os tratamentos de quimioterapia convencional (Lens and Dawes 2003).

Nos casos em que surgem metástases nos membros e estas são dispersas, e irressecáveis cirúrgicamente, afetando ou não os nodos linfáticos e com ou sem ulceração, é comum utilizar-se a denominação de melanoma localmente avançado, que embora sem metástases à distância ou sistémicas, tem mau prognóstico, com uma sobrevivência global significativamente reduzida (Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009).

A derradeira opção terapêutica para estes casos de melanoma localmente avançado foi durante muitos anos a amputação, sendo neste contexto que a aplicação da técnica terapêutica da Perfusão Isolada dos Membros tem demonstrado melhores resultados, evitando a amputação do membro afectado (Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

### **1.1.3. O estadiamento do melanoma**

Uma primeira classificação do melanoma, clínica e prognóstica, diferencia-o em doença local, locorregional, e sistémica (Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009).

Relativamente à classificação da doença pré-PIM é normalmente utilizado um de dois sistemas de estadiamento do melanoma, ou o do centro oncológico de M.D. Anderson, dos Estados Unidos da América (EUA), ou o do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), também dos EUA, sendo que o primeiro está mais direccionado para a classificação do melanoma dos membros, enquanto o segundo classifica o melanoma em geral. A classificação prévia da doença é fundamental para o prognóstico da doença pós PIM e para a compreensão do *follow-up* destes

doentes, e é considerada como um fator decisivo para a avaliação da efetividade desta terapêutica (Ariyan and Brady 2008).

A classificação de M.D. Anderson tem 4 níveis e vários subníveis:

IA – Primário

IB – Primário excisado

IC – Múltiplos primários

II – Recorrência local (a uma distância de 3 cm do primário)

IIIA – Recorrência em trânsito

IIIB – Recorrência nodal regional

IIIC – Recorrência em trânsito e regional (III – AB)

IVA – Metástases cutâneas à distância

IVB – Metástases viscerais à distância

(Ariyan and Brady 2008)

A classificação da AJCC, utilizando a mesma nomenclatura que a de M.D.Anderson, tem por base a classificação TNM, em que o T é relativo ao tumor, em que é avaliado o índice de Breslow e o nível de Clark, o N é relativo aos nodos linfáticos regionais, em que é avaliada a sua contaminação, em particular o gânglio sentinela, e o M é relativo à metastização à distância, em que é avaliada a existência de metástases no resto do organismo, cutâneas ou viscerais.

0 – Tis; nenhum N; nenhum M (melanoma in situ)

IA – T1a; nenhum N; nenhum M

IB – T1b, T2a; nenhum N; nenhum M

IIA – T2b, T3a; nenhum N; nenhum M

IIIB – T3b, T4a; nenhum N; nenhum M

IIIC – T4b; nenhum N; nenhum M

III (A, B,C) – qualquer T; qualquer N; nenhum M

IV – qualquer T; qualquer N; qualquer M

(as subcategorias a e b na categoria T têm em consideração a ausência/presença de ulceração)

(Balch, Buzaid et al. 2001)

A opção por um destes sistemas de classificação depende de cada centro, bem como a opção de que doentes submeter a este tratamento. Existem centros em que a PIM é aplicada em doentes com o melanoma em recorrência local (II), a maioria dos centros utiliza-a em doentes com doença com metástases em trânsito e/ou regionais (III), e existem centros que a aplicam também em doentes com doença já em metastização sistémica (IV) (Lens and Dawes 2003).

No IPOFG-Porto o sistema de classificação utilizado é o do centro M.D. Anderson, e os doentes submetidos a este tratamento são predominantemente do estadio III.

#### **1.1.4. Outras neoplasias cutâneas em que a técnica é aplicada**

A Perfusão Isolada dos Membros começou por ser usada só em doentes com melanoma maligno das extremidades. Os resultados incentivaram a sua aplicação noutras neoplasias cutâneas, embora o melanoma se mantenha como a principal indicação, como refletem os dados estatísticos de quase todas as instituições internacionais. Essa dominância dos casos com melanoma também se explica pela sua incidência relativamente aos outros tipos de neoplasias cutâneas. Atualmente a PIM é aplicada também em doentes com diagnóstico de sarcomas (de partes moles, leiomiomas, angiossarcomas, sarcoma sinovial, liposarcoma, fibrosarcoma), e carcinomas (de células de Merkel, espinocelular, adenocarcinoma), quando localizados nos membros. Existem ainda referências na literatura a outras aplicações mais pontuais, tais como osteossarcomas, sarcoma de Kaposi e fibromatoses difusas (Saíd, Gómez et al. 2002).

A descoberta de fármacos mais eficazes, e a associação de fármacos, bem como a possibilidade de aplicar doses mais elevadas do que numa sessão de quimioterapia normal, fez com que, no caso dos sarcomas avançados e metastizados localizados nas extremidades, a PIM seja um tratamento de eleição, pela grande agressividade associada a estas neoplasias (Saíd, Gómez et al. 2002).

## **1.2. A Perfusão Isolada dos Membros**

### **1.2.1. Nota histórica**

A Perfusão Isolada dos Membros foi introduzida na prática clínica em 1957, no New Orleans Charity Hospital, no estado de New Orleans, nos EUA, e foi apresentada à comunidade científica na reunião da Associação Americana de Cirurgia realizada em Abril de 1958, em Nova York, por um conjunto de investigadores da Universidade de Tulane e do Charity Hospital (Creech, Krementz et al. 1958).

A técnica cirúrgica baseou-se no circuito extracorporeal utilizado na cirurgia cardíaca, que na época dava também os primeiros passos nos EUA, e foi aplicada experimentalmente em várias regiões anatómicas, com bons resultados, o que demonstrou que é possível isolar com segurança territórios como os membros, o intestino, o fígado, a pélvis e os pulmões, e perfundi-los durante cerca de 30 minutos com doses de citostáticos elevadas (Creech, Krementz et al. 1958).

O primeiro doente submetido a esta terapêutica foi um indivíduo do sexo masculino, de 76 anos de idade, com melanoma metastizado no membro inferior esquerdo, que já tinha sido submetido a excisão do tumor primário e de linfonodos contaminados, e no qual, com o aparecimento de metástases regionais que eram irremediáveis cirurgicamente, a única opção de tratamento era a amputação. O doente teve uma resposta completa ao tratamento, mantendo a integridade do membro afetado, e falecendo 16 anos depois, aos 92 anos, de outras causas (Ariyan and Brady 2008).

Na Europa, o primeiro caso clínico foi realizado em 1960, na Bélgica, no Instituto Bordet, em Bruxelas, por Jacques Lebrun, com um sucesso clínico relativo e com registo de algumas falhas técnicas (Saíd, Gómez et al. 2002).

Nos primeiros anos de aplicação da PIM o regime de temperatura utilizado foi a normotermia (Krementz, Carter et al. 1994). Em 1969 a hipertermia é introduzida na PIM, com uma aceitação total, e desde então a discussão tem-se centrado em qual o grau de hipertermia que proporciona uma maior eficácia do citostático *versus* uma menor toxicidade regional (Grunhagen, de Wilt et al. 2006; Pace, Gattai et al. 2008) Mais recentemente a comunidade científica tem refletido sobre as vantagens e desvantagens de se retomar a normotermia como regime de temperatura preferencial (Ariyan and Brady 2008).

### **1.2.2. Objetivos e indicações clínicas da técnica**

A PIM é uma técnica terapêutica que permite, em condições específicas, administrar uma dose de quimioterapia entre 10 a 25 vezes superior á dose máxima suportada numa sessão de quimioterapia convencional, e sem os proporcionais efeitos colaterais (Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009; Rossi, Pasquali et al. 2010).

A aplicação desta terapêutica nos doentes com neoplasias cutâneas, para além do melanoma maligno nos membros, tem como principal objetivo clínico atingir um grau de remissão tumoral elevado, idealmente uma remissão total das lesões visíveis (resposta completa), e/ou evitar a amputação do membro afetado, procurando ainda melhorar a qualidade de vida destes doentes (Lens and Dawes 2003).

A PIM, para além de permitir a criação de um circuito extracorporeal que faz o suporte de vida do membro isolado enquanto o citostático circula numa dose muito elevada, permite ainda criar duas condições para a optimização da absorção do citostático pelas células cancerígenas, e que são um ambiente hipertérmico e hiperbárico (Krementz, Carter et al. 1994).(anexo 3)

A promoção da hipertermia do tecido cutâneo e subcutâneo é importante, porque previne a vasoconstrição dos vasos que irrigam esses tecidos, o que é de primordial importância para a eficácia da PIM, uma vez que quanto mais elevada a temperatura maior a absorção do citostático pelas células tumorais, no entanto aumenta também o risco do procedimento, uma vez que aumenta o potencial de toxicidade dos citostáticos nos tecidos sãos que também os absorvem (Deroose, Eggermont et al. 2011). A hipertermia ligeira implica um aquecimento do membro isolado até uma temperatura entre 38 e 39°C, a hipertermia moderada implica uma temperatura entre 39 e 40°C, a hipertermia *borderline* implica temperaturas entre 40 e 41°C, e a hipertermia verdadeira implica temperaturas entre 41 e 42°C (Pace, Gattai et al. 2008).

A promoção de um ambiente hiperbárico a nível vascular, com uma  $paO_2$  cerca de 4 a 5 vezes superior ao normal, contribui para a mais rápida absorção do citostático através da membrana celular, para além de potenciar os efeitos dos agentes alquilantes e exercer algum efeito tumoricida (Krementz, Carter et al. 1994).

Existe ainda uma terceira condição proporcionada pela PIM, que embora não contribua para a optimização da absorção do citostático, assume alguma relevância, e que é a hipocoagulação do doente e em particular do membro submetido à PIM, condição que é necessária para a execução do procedimento, e portanto não é um objetivo em si, mas que promove a não adesividade das células cancerígenas à parede vascular, potenciando a sua saída no momento da lavagem do membro. (Krementz, Carter et al. 1994; Ross 2008; Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009).

Quanto às indicações clínicas, a PIM é normalmente aplicada em dois contextos, o adjuvante e o paliativo, sendo que no primeiro caso, como terapêutica adjuvante, a sua eficácia levanta alguma discussão. É aplicada em doentes com variados diagnósticos de neoplasias cutâneas (melanomas, sarcomas, carcinomas), e em diferentes graus de estadiamento prévio da doença (recidiva, metastização local, metastização regional, doença sistémica), mas são sobretudo os doentes com estadiamento III de M.D. Anderson que são submetidos a esta terapêutica (Krementz, Carter et al. 1994; Lens and Dawes 2003; Knorr, Meyer et al. 2006; Lenormand, Pelletier et al. 2010).

### **1.2.3.A experiência internacional**

Ao longo de mais de 50 anos, os protocolos desta terapêutica foram sofrendo alterações importantes, em todos os centros que a implementaram, resultado não só da evolução tecnológica e farmacológica, como também da evidência que se foi obtendo nos estudos que foram sendo divulgados, baseados no conhecimento que o *follow-up* dos doentes submetidos a esta terapêutica permitiu acrescentar (Ariyan and Brady 2008).

Uma característica de sempre da prática clínica da PIM é a inexistência de protocolos standard entre centros e países, o que leva a que existam algumas diferenças metodológicas que podem ser muito significativas, o que explica, segundo alguns autores, as diferenças nas taxas de sucesso, e a impossibilidade de se realizarem meta-análises. Os autores que abordam a história da PIM são unânimes em considerar que a técnica cirúrgica foi o parâmetro que se manteve mais estável nos vários protocolos ao longo das últimas décadas (Knorr, Meyer et al. 2006; Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

A literatura produzida nas últimas cinco décadas é difícil de comparar, pela variedade de metodologias, não só na prática clínica da PIM, mas também na investigação clínica subsequente.

As diferenças de subtipos e de estadiamento prévio do tumor, as possibilidades de associação de fármacos, a variedade de regimes de temperatura utilizado são os principais fatores a introduzirem diferenças na metodologia dos estudos publicados, que dificultaram até agora a realização de revisões sistemáticas, e mais ainda de metaanálises (Ariyan and Brady 2008; Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

Relativamente aos citostáticos, durante cerca de trinta anos o Melphalan foi utilizado de forma isolada na PIM. Em 1988 o Tumour Necrosis Factor alfa (TNF- $\alpha$ ) foi introduzido na PIM, em associação com o Melphalan, e esta foi, segundo alguns autores, uma das mais importantes alterações dos protocolos da PIM, senão a mais importante (Grunhagen, de Wilt et al. 2006; Di Filippo, Giacomini et al. 2009). Estes 2 fármacos são os fármacos mais utilizados na PIM, de forma isolada ou em associação.

Relativamente ao regime de temperatura, existem centros que apesar das complicações reconhecidas que lhe estão associadas apostam neste nível de hipertermia como forma de otimizar os resultados (Pace, Gattai et al. 2008). No entanto existem outros centros que consideram o uso de hipertemia verdadeira como contraproducente, uma vez que os níveis de toxicidade local podem levar a complicações *major* como a amputação, pelo que sugerem a utilização de hipertermia moderada (entre 39 e 40°C) ou hipertermia *borderline* (entre 40 e 41°C), defendendo que estes níveis apresentam o melhor compromisso entre a resposta e a toxicidade (Grunhagen, de Wilt et al. 2006).

#### **1.2.4.A experiência do IPOFG-Porto**

A PIM foi implementada em Portugal em Outubro de 1990, no IPOFG-Porto, sendo atualmente aplicada neste centro e no centro congénere de Lisboa.

No IPOFG-Porto, nestes 23 anos de aplicação desta terapêutica, foram realizadas 270 PIM, em doentes com diagnóstico de melanoma maligno, sarcoma, carcinoma, embora com larga dominância dos casos de melanoma maligno, e dentro destas patologias em vários subtipos e em diversos estadiamentos da doença.

A técnica cirúrgica manteve-se praticamente inalterada desde as primeiras intervenções, no entanto a sua eficácia aumentou à medida que a curva de aprendizagem dos cirurgiões começou a estabilizar, quer na redução dos tempos cirúrgicos quer no isolamento vascular do membro.

A técnica anestésica também não sofreu grandes alterações, a anestesia é geral e balanceada, sendo sempre colocados catéteres para a monitorização direta da pressão arterial e da pressão venosa central.

A técnica da perfusão isolada dos membros sofreu pequenas alterações, nomeadamente no tipo de soros utilizados quer para o perfusato (de colóides para cristalóides) quer para a lavagem do

membro (de Dextrano 40 para Tetraspan), e no volume de soros utilizado para a lavagem do membro (de 1000 ml para 3000 ml quando é administrado só Melphalan).

As alterações introduzidas no protocolo de PIM ao longo deste período foram importantes, sendo as mais significativas o contexto da doença para a aplicação da terapêutica, as mudanças em termos de regime de temperatura, o tipo de citostáticos e a sua associação, e o sistema de controle de fuga regional/sistémica.

Em termos de contexto da doença, a PIM foi, nos primeiros 3 anos, aplicada como terapêutica adjuvante e como terapêutica paliativa, passando em 1993 a ser aplicada apenas como terapêutica paliativa, contexto que se mantém até hoje.

Quanto ao regime de temperatura o protocolo do IPOFG-Porto incorporou desde sempre a hipertermia, e até há pouco tempo praticou um regime de hipertermia verdadeira (entre 41 e 42°C), regime esse que se alterou a partir de 2007, quando se passou para um nível de hipertermia moderada (entre 39 e 40°C).

Quanto aos citostáticos, o Melphalan foi o único fármaco utilizado entre 1990 e 2000. Em Janeiro de 2000 foi introduzido o TNF- $\alpha$ , que foi, e continua a ser, administrado sempre em associação com o Melphalan. A associação do TNF- $\alpha$  ao Melphalan é feita em doentes em que a doença se manifesta com grande massa tumoral, ou em casos de 2ª ou 3ª PIM, e a dose utilizada é a baixa (1 mg).

A Fotemustina foi utilizada durante 8 anos (entre Julho de 1995 e Setembro de 2003), em 42 doentes, sempre em associação com Dacarbazina (DTIC), esta administrada sistémicamente por via venosa cerca de 4 horas antes da PIM. A sua utilização foi determinada pela realização de um ensaio clínico fase I, tendo sido suspensa quando esse ensaio passou para a fase II (Pontes, Lopes et al. 1997).

Relativamente ao controle das fugas de citostático do circuito extracorporal para a circulação sistémica, até ao ano 2000 essa fuga era medida à *posteriori*, comparando amostras sanguíneas colhidas simultaneamente nos dois sistemas (extracorporal e sistémico) aos 5m, 10m, 15m, 20m, 30m e 60m após administração de sangue marcado com *Tecnesium 99* quer a nível sistémico quer no circuito extracorporal, amostras essas que eram levadas para a Medicina Nuclear e por cujos resultados era necessário esperar para se prosseguir ou não o procedimento. A partir do ano 2000, com a introdução do TNF- $\alpha$ , a monitorização passou a fazer-se *on-line*, com a utilização de uma gama-câmara colocada sobre o pré-córdio do doente, que faz a leitura dos fotões emitidos pelo radiofármaco utilizado, o *Tecnesium 99*. Este é administrado a nível central, assumindo-se o valor da sua concentração como zero, e é depois administrado no circuito extracorporal, para que se possa avaliar a fuga deste circuito para a circulação sistémica. Essa quantificação faz-se de 10 em 10 segundos e a % de fuga, traduzida pelo aumento do número de

fotões lidos na gamacâmara, não deve ultrapassar os 5 % nas leituras iniciais, e não podendo ultrapassar os 10 % até ao final do procedimento, limite a partir do qual o risco de complicações sistémicas por causa da dose elevada do citostático pode comprometer o sucesso do procedimento.

## Parte 2 - A técnica e a terapêutica

### 2.1. O procedimento

#### *Posicionamento do garrote e colocação das sondas de temperatura:*

O garrote (banda de Esmarch) é posicionado na raiz do membro, e irá exercer a sua maior pressão na parte posterior do mesmo, de forma a interromper a circulação colateral.

São colocadas 3 sondas de temperatura no membro do doente que vai ser submetido a PIM, 2 subcutâneas e 1 muscular. As 2 sondas subcutâneas são colocadas proximal e distalmente em relação à origem do membro, e a sonda muscular é colocada no músculo reto femoral.



Fig.1 – Colocação do garrote



Fig.2 – Colocação das sondas de temperatura

#### *Isolamento térmico do membro:*

O isolamento térmico do membro é feito revestindo-o com papel de estanho, e envolvendo-o com uma manta térmica, feita de material descartável, que insufla com ar quente proveniente de um aquecedor ao qual está ligada através de uma traqueia, procurando-se assim manter ou aumentar a temperatura do membro, por via externa.



Fig.3 - Colocação do papel de estanho; Fig.4 - Colocação da manta térmica; Fig.5 – Ligação do sistema de aquecimento

#### *Hipocoagulação e sensibilização com pirofosfato:*

Quando a abordagem dos vasos está terminada e antes de se canularem os mesmos é necessário proceder à heparinização do sangue do doente, que é efetuada a nível sistémico embora só seja necessária regionalmente, com uma dose de heparina de 100 UI por Kg de peso do doente. No circuito extracorporeal são administradas 2000 UI de heparina.

Enquanto decorre a canulação dos vasos, é administrado pirofosfato, de forma a estimular a membrana celular dos eritrócitos no sentido de promover uma melhor captação do radiofármaco que se vai administrar posteriormente.

*O equipamento e o material da circulação extracorporeal:*

O equipamento é constituído por uma bomba arterial e um permutador de calor, e o material é constituído por um oxigenador de membrana de adulto e um conjunto de linhas de PVC e silicone de calibre 1/4 x 1/16. O circuito é preenchido com cerca de 800 ml de Ionosteril.



Fig.6 – Máquina de Circulação Extracorporeal montada



Fig.7 – Ionosteril para elaboração do perfusato

*Abordagem cirúrgica da artéria e veia, e sua canulação:*

Nos casos em que a PIM vai ser realizada no membro superior, são por princípio abordadas a artéria e a veia axilar, e nos casos em que a PIM vai ser realizada no membro inferior são por princípio abordadas a artéria e veia ilíacas. Estes vasos são isolados de forma a que neles se possam inserir cânulas que por sua vez se vão conectar ao circuito extracorporeal. A artéria e a veia são canuladas com cânulas entre os 12 Fr e os 20 Fr, que são preenchidas com sangue para se fazer a expurga do ar antes de se conectarem à linha arterial e venosa.



Fig.8 – Isolamento da artéria e veia femorais

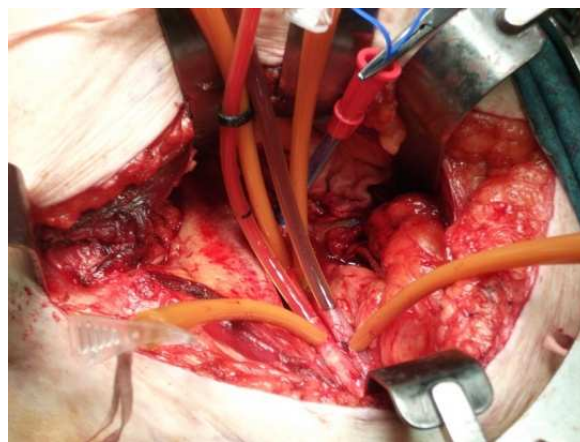


Fig. 9 – Canulação da artéria e veia femorais

### *Entrada em circulação extracorporeal (CEC) e aplicação do garrote:*

Depois de conectadas as cânulas e expurgado o ar, faz-se a entrada em circulação extracorporeal, procurando estabilizar o retorno venoso e o fluxo arterial, e iniciando de imediato o aquecimento e a ventilação artificiais. O fluxo arterial máximo é calculado multiplicando o volume do membro por 0,4 (ex: 10 l x 0,4 = 400 ml). O garrote é apertado e fixo á cabeceira.



Fig.10 – Bomba arterial



Fig.11 – Entrada em CEC

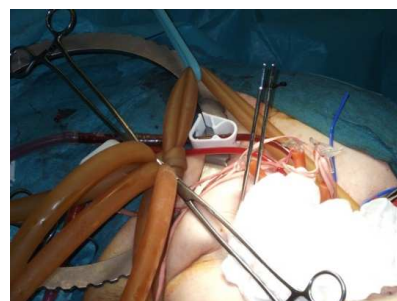


Fig.12 – Ajuste do garrote

### *Aquecimento e oxigenação:*

Assim que se inicia a CEC são ajustados os sistemas complementares, de termorregulação da água que circula no oxigenador, e de ventilação na membrana do oxigenador, de forma a que se possam atingir o mais rapidamente possível valores de temperatura no membro entre 38 e 40°C (hipertermia moderada) e valores de paO<sub>2</sub> arterial entre 400 e 500 mmHg, condições que devem estar garantidas quando se proceder à administração do citostático. A água circula a cerca de 40°C e a ventilação ronda os 0,1 l a 90 % de FiO<sub>2</sub>.



Fig.13 – Permutador de calor

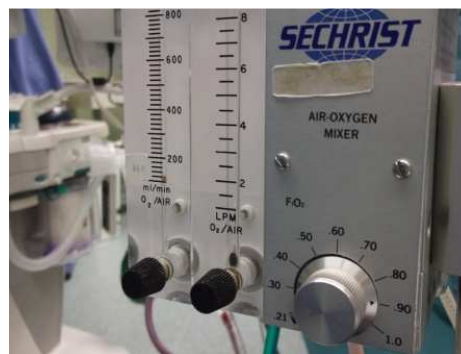


Fig.14 – Debitómetro/Misturador de gases

### *Administração do radiofármaco e monitorização da fuga:*

Já em CEC é administrado *Tecnesium 99*, primeiro a nível sistémico e depois no circuito extracorporeal. A dose administrada no circuito é 10 vezes superior (30 mCi) à dose administrada sistémicamente (300 microns). Antecipadamente foi colocada uma gama câmara sobre o precórdio do doente, que vai ler as diferenças na concentração sistémica que se possam dever a fuga do

circuito extracorporal. A leitura é feita a cada 10 s, e consiste na quantificação do número de fótons emitidos pelo radiofármaco em circulação, tendo já em conta a degradação natural do fármaco. O ideal é que a fuga não ultrapasse os 5%, sendo o limite para a continuação do procedimento os 10%.



Fig.15 – Administração radiofármaco central Fig.16 – Administração radiofármaco circuito

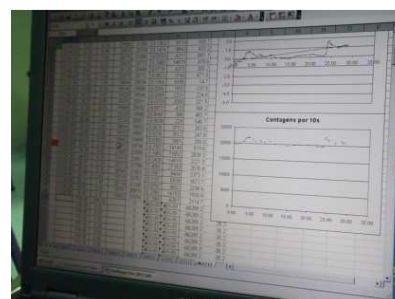


Fig.17 – Monitorização no pré-córdio Fig.18 – Medição da % de fuga Fig.19 – Registo das % de fuga

### *Administração e perfusão do citostático:*

Se estiverem reunidas as condições de segurança, em termos de fuga, mais do que a temperatura e  $paO_2$  ideais, o citostático é administrado no circuito extracorporal. Se for só o Melphalan, ficará em perfusão durante 60 minutos, se for em associação com o  $TNF-\alpha$  este será administrado primeiro, circulando isoladamente durante 15 minutos, sendo depois administrado o Melphalan, que fica em circulação simultânea durante 45 minutos. Procura-se que no momento da administração do citostático a temperatura muscular do membro seja no mínimo de 38 °C. Durante a perfusão do(s) citostático(s) tem-se especial atenção ao diferencial de pressões sistémica/circuito, procurando-se que a pressão sistémica seja sempre superior á do circuito, cerca de 10 x mais, e mantém-se ou otimiza-se a termorregulação e a oxigenação.

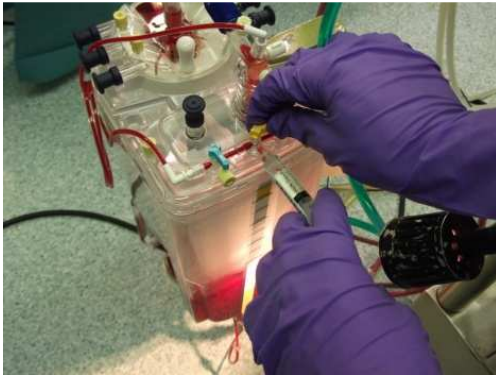


Fig.20 – Administração do citostático (TNF- $\alpha$ )



Fig.21 – Administração do citostático (Melphalan)

### *Lavagem do membro:*

No final da perfusão do citostático, o sangue é rejeitado a partir da cânula venosa, para um saco de recolha, entrando o volume de lavagem pela cânula arterial, numa quantidade que varia entre 3000 ml, se só for usado Melphalan, e os 6000 ml, se for usado o TNF- $\alpha$  e o Melphalan. O soro utilizado para esse processo de lavagem é o Tetraspan (expansor plasmático à base de amido). Durante a lavagem é feita a drenagem muscular, massajando o membro da extremidade para a origem, forçando o sangue com citostático a sair da massa muscular para a rede venosa e daí para o saco de recolha.



Fig.22 – Tetraspan para lavagem do membro



Fig.23 – Entrada e saída do soro de lavagem do membro



Fig.24 – Massagem do membro para drenar citostático



Fig.25 – Saco de coleta do sangue venoso rejeitado

### *Restabelecimento da circulação sistémica no membro:*

O período de lavagem já não faz parte da CEC, procedendo-se depois deste à desclampagem da artéria e da veia, e ao aliviar do garrote, de forma a restabelecer a circulação sistémica, voltando o membro a ser irrigado pelo sangue que se mantinha em circulação no resto do corpo, ao qual foram adicionadas durante a CEC, em média, 4 unidades de glóbulos rubros.

## 2.2. Os citostáticos

Ao longo destes 23 anos os citostáticos utilizados na PIM no IPOFG-Porto foram os indicados para este procedimento, e foram aplicados de forma isolada ou em associação, em função das características clínicas da doença, e em doses definidas em função de cada doente.

### ***Melphalan***

Introdução em Portugal e na PIM – Começou a ser usado em 1964. Foi aplicado na PIM em 1990;

Grupo terapêutico – Alquilante. Mostarda nitrogenada;

Mecanismo de ação – Interfere na síntese do ADN. É um fármaco ciclocelular não específico;

Indicações – melanoma maligno das extremidades, sarcoma de partes moles das extremidades, mieloma, cancro dos ovários, neuroblastoma na infância;

Efeitos secundários – Depressão medular (leucopenia, anemia, trombocitopenia), desordens gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), alterações músculo-esqueléticas (atrofia e fibrose muscular, mialgias, síndrome compartimental), alterações cutâneas e subcutâneas (alopecia, vermelhidão e prurido);

Dosagem na PIM – Para o membro inferior a dose é 10 mg/litro, e para o membro superior a dose é 13 mg/litro;

Apresentação e custo – ampolas de 50 mg (10 ml), custo de cada ampola 164 €;

*(dados retirados do RCM – registo das características do medicamento, e dos Cadernos de Oncologia, da Novartis)*

### ***TNF- $\alpha$***

Introdução em Portugal e na PIM – Autorizado pelo Infarmed em 1999. Foi aplicado na PIM em 2000;

Grupo terapêutico – Imunoterapia. Interleucina.

Mecanismo de ação – factor de necrose tumoral e imunoestimulante. Tem efeitos na vascularização tumoral, levando a um estado pró-coagulante que resulta em trombose microvascular. Promove a aderência e extravasão de leucócitos levando à infiltração do tumor por linfócitos, monócitos e granulócitos;

Indicações – Sarcoma de partes moles das extremidades, melanoma das extremidades;

Efeitos secundários – edema, infeção de feridas, febre, arrepios, náuseas, vômitos, fadiga, arritmias, síndrome de dificuldade respiratória aguda, toxicidade hepática;

Dosagem na PIM – Para o membro inferior 1 mg, para o membro superior 0,5 mg;

Apresentação e custo – ampolas de 1 mg (5 ml), custo de cada ampola 2517,5 €;

*(dados retirados do RCM – registo das características do medicamento)*

### **Fotemustina**

Introdução em Portugal e na PIM – Sem dados. Aplicado na PIM entre 1995 e 2003, num ensaio clínico;

Grupo terapêutico – Alquilante.

Indicações – melanoma maligno disseminado, inclusive nas localizações cerebrais;

Efeitos secundários – Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ): alterações do sangue e sistema linfático (anemia, leucopenia, trombocitopenia), alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos), afeções hepatobiliares, (elevações transitórias das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina);

Dosagem na PIM – 100 mg / m<sup>2</sup>;

Apresentação e custo – ampolas de 200 mg/4 ml; custo de cada ampola 531 €;

*(dados retirados do RCM – registo das características do medicamento)*

## **2.3. A casuística do IPOFG-Porto**

Durante os 23 anos de aplicação da PIM no IPOFG-Porto (1990-2012) foram realizados 270 procedimentos, o que dá uma média de 12 por ano, ou seja um por mês. No entanto essa distribuição não foi assim tão regular ao longo deste período, como pode ver-se no gráfico 1. Não existem explicações precisas para estas variações.

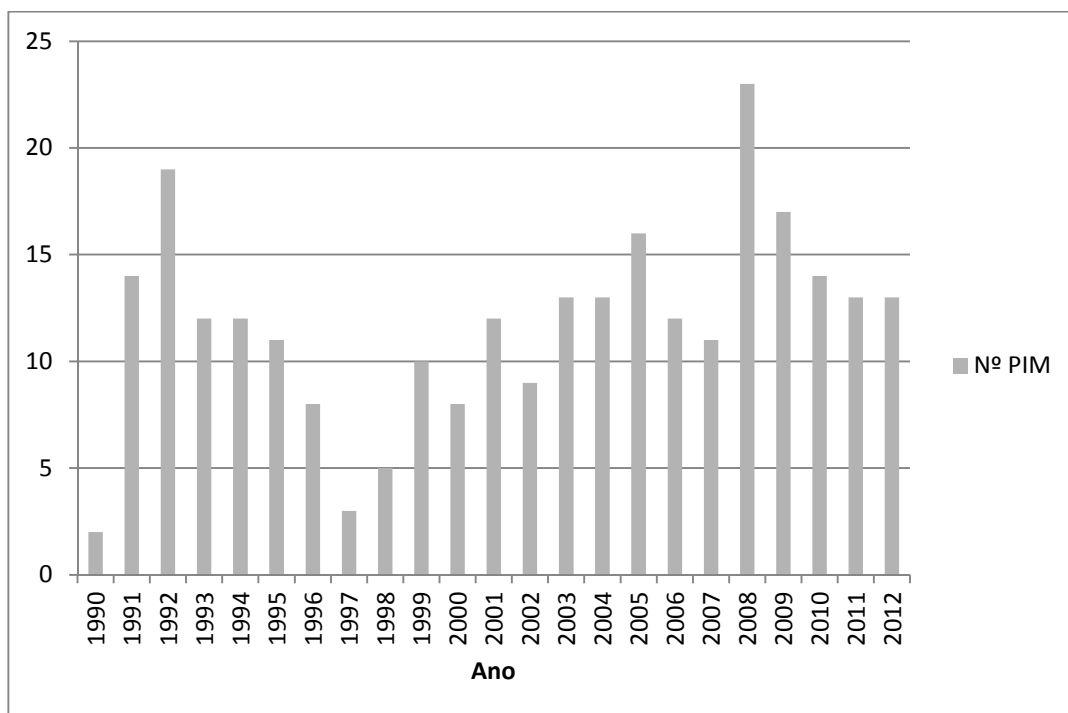


Gráfico 1 – Distribuição temporal das PIM no IPOFG-Porto

Com base nos dados existentes nos registos da CEC, foi possível elaborar a tabela 1, na qual se faz uma análise estatística descritiva do conjunto das 270 PIM.

<b>Tabela 1 – Caracterização geral das PIM</b>	
<b>Nº de PIMs</b>	<b>n (%)</b>
1 <sup>a</sup>	235 (87)
2 <sup>a</sup>	33 (12,2)
3 <sup>a</sup>	2 (0,7)
Total	270
<b>Género</b>	<b>n (%)</b>
Masculino	91 (33,7)
Feminino	179 (66,3)
<b>Idade à data da PIM (anos) *</b>	<b>média (min-máx)</b>
	62 (17-94)
<b>Diagnóstico **</b>	<b>n (%)</b>
Melanoma	216 (80,6)
Sarcoma	46 (17,1)
Carcinoma	6 (2,2)
<b>Citostático ***</b>	<b>n (%)</b>
Melphalan	155 (58,1)
TNF + Melphalan	70 (26,2)
Fotemustina	42 (15,7)
<b>Perfusionista</b>	<b>n (%)</b>
Cristina Baeta (1990-1993)	39 (14,4)
M <sup>a</sup> João Leite (1993-1994)	20 (7,4)
Jorge Narciso (desde 1995)	211 (78,1)

\* Omissos – 22; \*\* Omissos – 2; \*\*\* Omissos - 3

Da análise destes dados é possível destacar que cerca de 13 % dos doentes repetiram o procedimento, 1 ou 2 vezes, bem como o predomínio de doentes do género feminino (2/3), e ainda as idades do doente mais novo e mais velho submetidos a este procedimento, sobretudo a do mais novo, a dominância do melanoma maligno relativamente às outras neoplasias cutâneas tratadas com esta terapêutica, e o Melphalan como citostático standard para este procedimento, de forma isolada ou em associação com o TNF- $\alpha$ .

## Parte 3 - O seguimento

### 3.1. Internamento

No pós-operatório imediato, que corresponde ao período de internamento pós-PIM, para além da monitorização e intervenção sobre os parâmetros fisiológicos que normalmente são afetados por um acto cirúrgico, tem-se especial atenção aos sinais que possam traduzir toxicidade pós-circulação extracorporal, provocada pela quantidade de citostático absorvido pelos tecidos sãos, e pela quantidade residual que permanece na vasculatura do membro e que entra na circulação sistémica depois da PIM. Essa toxicidade é avaliada a dois níveis no pós-operatório, a nível regional e a nível sistémico.

#### 3.1.1. Toxicidade regional:

Em relação à toxicidade regional, no membro, esta é avaliada visualmente, e a escala de avaliação mais utilizada é a de Wieberdink, definida em 1982, que considera 5 níveis de toxicidade:

I - Sem reacção

II – Ligeiro eritema e/ou edema

III – Considerável eritema e/ou edema, com flictenas, ligeira redução da motilidade

IV – Extensa epidermólise e/ou dano de tecidos profundos, distúrbios funcionais importantes, síndrome compartimental

V – Reacção que pode necessitar de amputação

(Wieberdink, Benckhuysen et al. 1982).

Numa revisão sistemática publicada em 2010 por Moreno-Ramirez, que avaliou 22 estudos internacionais, em 15 deles foi estudada a toxicidade regional pós-PIM, e os resultados dessa avaliação foram os seguintes: 6,75% dos doentes não apresentaram reacção, 73,53 % dos doentes atingiram o grau II, 17,1% atingiram o grau III, 2% atingiram o grau IV, e 0,62% atingiram o grau V, que implica amputação do membro tratado (Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

No IPOFG-Porto, num estudo efetuado recentemente com uma amostra de 63 doentes com diagnóstico de melanoma maligno das extremidades, e no qual é avaliada a efetividade da técnica, os resultados em relação a esta variável mostram que, em relação à 1ª PIM, o grau I (sem reacção) foi registado em 23% dos casos, o grau II, de toxicidade ligeira, foi registado em 72% dos casos, o grau III, de toxicidade moderada, foi registado em 3% dos casos e o grau IV, toxicidade grave, foi atingido por 2% dos casos, não havendo nenhum caso de toxicidade extrema. O único caso de grau V de toxicidade, toxicidade extrema, surge na sequência da 2ª PIM.

### **3.1.2. Toxicidade sistémica:**

Em relação á toxicidade sistémica, os efeitos do citostático remanescente na circulação podem ser avaliados em órgãos e sistemas, utilizando a escala de avaliação da Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo que na PIM se tem em particular atenção a toxicidade sistémica sobretudo a nível sanguíneo, respiratório, cardiovascular, neurológico, renal e gastrointestinal. A depressão medular é um dos principais efeitos dessa toxicidade sistémica, e traduz-se normalmente por anemia, associada ou não a leucopenia e a trombocitopenia: As alterações gastrointestinais também são comuns tais como enjoos, vômitos e diarreia, o que aliás já foi descrito atrás, quando foram referidos os efeitos secundários dos citostáticos utilizados na PIM (Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

A escala da OMS para toxicidade sistémica faz uma avaliação por aparelhos, e tem 5 níveis de gravidade, em que o 0 é sem reação, o I e o II correspondem a leve, o III corresponde a moderada, e o IV corresponde a grave. Os estudos publicados são poucos nestas informações, porque muitas vezes é difícil determinar até que ponto um acontecimento adverso, como a morte de um doente, se ficou a dever à toxicidade da PIM sobre determinado sistema e não à falência desse sistema por complicações imprevistas ou outras comorbilidades existentes. A incidência de complicações sistémicas diretamente relacionadas com a PIM é muito baixa, e tem decrescido ao longo das últimas décadas, à medida que a curva de aprendizagem deste procedimento melhora, sobretudo em relação à diminuição da percentagem de fuga para valores quase sem significado (Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

No estudo realizado no IPOFG-Porto não foi possível estudar esta variável, por falta de registos específicos.

### **3.2. Ambulatório**

Depois de ter alta, o doente é avaliado periodicamente, com o objetivo de ser avaliada a efetividade da terapêutica e ajustadas as medidas terapêuticas, se necessário. A primeira avaliação deve ser feita entre as 4 a 8 semanas após a PIM, a 2ª avaliação por volta dos 3 meses, e durante o 1º ano deve manter-se essa vigilância trimestral.

A efetividade da terapêutica é avaliada sobretudo com base em 4 variáveis, e que são o tipo de resposta clínica, o tempo de sobrevida, o tempo para progressão da doença, e a taxa de amputação. Podem ser todas consideradas como objetivos primários ou podem alternar entre primários e secundários, sendo que as 2 primeiras são sempre objetivos primários em qualquer estudo de efetividade da PIM (Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

### **3.2.1. Tipo de resposta clínica:**

A avaliação da resposta clínica à terapêutica é feita através da utilização da escala da OMS definida em 1979, para doença mensurável, e que considera 4 níveis de avaliação visual macroscópica:

- RC: Resposta Completa – desaparecimento da doença visível
- RP: Resposta Parcial – redução igual ou superior a 50 % na dimensão das lesões, sem aparecimento de novas
- SR: Sem Resposta – redução inferior a 50 % na dimensão das lesões
- PD: Progressão Doença – aumento igual ou superior a 25 % na dimensão das lesões e aparecimento de novas lesões

(WHO 1979; Ariyan and Brady 2008)

É nesta variável que a PIM tem demonstrado resultados mais espetaculares, em termos estatísticos, sobretudo desde que o TNF- $\alpha$  foi introduzido, em associação com o Melphalan, ao proporcionar taxas de resposta global (RC+RP) entre os 60% e os 100%, jamais comparáveis com as taxas de resposta de uma sessão de quimioterapia convencional, que ronda os 20 % (Lens and Dawes 2003).

Os resultados encontrados na revisão sistemática de Moreno-Ramirez corroboram esta informação. A taxa de resposta global foi de 93,35%, com um intervalo entre 64% e 100%, e a taxa de RC foi de 58,2%, com um intervalo entre 25% e 89% (Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

No estudo realizado no IPOFG-Porto foram encontradas taxas de RC de 53%, de RP de 35%, logo uma taxa de resposta global de 88%, e uma taxa de SR de 12%.

### **3.2.2. Tempo para progressão da doença:**

O tempo para a progressão da doença corresponde ao período entre a realização da PIM e a recorrência da doença, quer por recidiva, nos casos em que houve resposta completa, quer por aumento ou aparecimento de novas lesões (metástases), quer locoregionais quer sistémicas, nos casos em que a resposta foi parcial (Aloia, Grubbs et al. 2005).

Esta é a variável de efetividade mais “difícil” de estudar no ambulatório, e a que tem maiores “custos”, pois é a que implica um acompanhamento regular do doente em consultas, bem como a realização de exames complementares de diagnóstico. Existem doentes perdidos para follow-up, existem doentes que faltam às consultas marcadas no momento em que deve ser feita uma avaliação, a realização dos exames quase nunca é imediata em relação ao pedido, o que afasta a data de um diagnóstico clínico da data da confirmação ou não do mesmo, e permite a evolução da doença entre ambos...

Na revisão sistemática de Moreno-Ramirez foi avaliado o tempo para progressão da doença apenas nos casos em que houve resposta completa à PIM. A taxa de doentes que recidivaram foi de 40,5%, com um intervalo entre os 15% e os 56,3%. O tempo médio para essa recidiva foi de 10,5 meses, com um intervalo entre os 6 e os 30 meses (Moreno-Ramirez, de la Cruz-Merino et al. 2010).

No estudo realizado no IPOFG-Porto, 53% dos doentes com RC tiveram recorrência da doença, sendo a mediana de intervalo livre de doença de 5 meses, com um intervalo entre 1 mês e 54 meses.

### **3.2.3. Tempo de sobrevida:**

A análise do tempo de sobrevida corresponde ao período de tempo entre a data de realização da PIM e a data da morte (Sanki, Kam et al. 2007). É normalmente avaliado em meses. A análise de sobrevivência, feita através de uma curva que regista a mortalidade cumulativa, é também avaliada em meses e normalmente é avaliada ao fim dos 3 anos e dos 5 anos.

Os dados referidos na revisão sistemática de Moreno-Ramirez indicam uma taxa de sobrevivência global aos 5 anos de 36,5% dos doentes, com um intervalo entre os 19% e os 50%. A média de meses de sobrevida foi de 36,7 meses, com um intervalo entre 23,5 e 69,6 meses. O estadiamento prévio da doença é um dos fatores preditores mais importantes na sobrevida destes doentes. Doentes que realizaram a PIM numa fase mais precoce da doença apresentam globalmente uma sobrevivência mais elevada, como é o caso dos doentes em estadio III-A comparativamente aos doentes em estadio III-C da classificação de M.D. Anderson (Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009).

No estudo realizado no IPOFG-Porto, o valor mediano do tempo de sobrevida global foi de 36 meses (3 anos). Um ano após a realização da PIM a proporção de sobrevivência cumulativa foi 0,66, ao fim de 3 anos foi 0,42, e ao fim de 5 anos foi 0,35. A partir dos 5 anos pós-PIM (60 meses) a proporção de sobrevivência cumulativa decresce a um ritmo menor. Estes valores significam que 65% dos doentes faleceu nos primeiros 5 anos pós PIM. Apesar de existirem doentes com follow-up longos, a taxa de sobrevivência depois dos 5 anos é baixa (Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009).

### **3.2.4. Taxa de amputação e taxa de amputações evitadas:**

A taxa de amputação corresponde à percentagem de doentes que teve de amputar o membro depois de realizar a PIM, quer por toxicidade regional quer por recorrência ou progressão grave da doença. A taxa de amputações evitadas é o conceito oposto, se se partir do princípio que todos os doentes submetidos a PIM teriam como opção terapêutica a amputação do membro se

não fizessem PIM. Como este pressuposto nem sempre se verifica, pelas diferenças de protocolos relativamente às indicações clínicas da PIM, é mais correto utilizar-se o valor da taxa de amputações, embora se possam utilizar uma ou outra, e sendo ambas avaliadas no período de follow-up (Noorda, Vrouenraets et al. 2004).

Na revisão sistemática de Moreno-Ramirez, apenas 2 dos 22 estudos avaliados analisaram esta variável, verificando-se que num a amputação foi evitada em 95% dos casos e noutra em 100 % dos casos

No estudo realizado no IPOFG-Porto, a taxa de amputação foi de 3%. Dos 2 doentes que tiveram de fazer amputação do membro, ambos a fizeram depois da 2ª PIM, um no pós-operatório imediato, e o outro no follow-up. Ambos os casos tinham tido resposta parcial à 1ª PIM, e o caso que fez amputação no follow-up da 2ª PIM teve também resposta parcial a esta.

Para alguns autores e clínicos, esta é a variável que traduz o maior sucesso da PIM, porque é a que tem implicações mais diretas na qualidade de vida dos doentes. O controle regional da doença que a PIM permite fazer, nomeadamente em termos de volume das lesões, ulceração, sangramento, purulência, cheiro, prurido e dor, parece ter mais importância do que o tempo de sobrevivência. Por outro lado a taxa de sobrevivência aos 5 anos nos doentes amputados não difere significativamente da taxa de amputação dos doentes não amputados e/ou submetidos a PIM (Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009).

## Parte 4 - As reflexões

Com base na literatura consultada para este trabalho, bem como para a dissertação de mestrado recentemente concluída, e acrescentando uma perspetiva mais ou menos pessoal mas muito enriquecida pelos conhecimentos transmitidos por vários elementos da equipa que executa este procedimento atualmente, aqui se deixam algumas reflexões, que se impuseram naturalmente, e cuja responsabilidade é exclusivamente da autora...

### 4.1.Os custos

A Perfusão Isolada dos Membros é um procedimento clínico de custo muito significativo, para um país como Portugal, não tendo sido até ao momento, que se saiba, definidos os seus custos diretos e indiretos. São várias as perceções desse custo elevado:

- se considerarmos que um procedimento ocupa uma sala operatória durante cerca de 8 horas (por exemplo das 8.30h às 16.30h), e que nessa sala se podiam realizar no mesmo período cerca de 4 a 5 cirurgias oncológicas de outro tipo...
- se considerarmos que este procedimento exige uma equipa especializada mais vasta do que a que habitualmente realiza cirurgias oncológicas de rotina, nomeadamente um Perfusionista e um elemento da Medicina Nuclear...
- se considerarmos o custo de um circuito extracorporeal com oxigenador de membrana, para além do custo amortizado da máquina de circulação extracorporeal, que é usada em média uma vez por mês...
- se considerarmos o custo das doses elevadas de citostáticos, especialmente do TNF- $\alpha$ , que no IPOFG-Porto é usado em baixa dose (1 mg), mas que noutros centros europeus é utilizado em alta dose (3 a 5 mg)...
- se considerarmos que quase todos estes doentes passam pela Unidade de Cuidados Intensivos no mínimo algumas horas ou mesmo 24 horas...
- se considerarmos que o tempo de internamento pode ser bastante mais prolongado do que no caso de uma amputação, por causa da necessidade de estabilizar sistemas e órgãos mais afetados pelos efeitos do procedimento...então encontramos várias justificações empíricas para o facto de este procedimento se ter institucionalizado sobretudo nos países mais desenvolvidos, dos quais se destacam os EUA e a Europa (e dentro desta os países do norte), e dentro destes apenas em alguns centros especializados. Isto pode significar que doentes de um mesmo centro, com patologia idêntica, podem não ser todos submetidos a PIM, e que entre centros de um mesmo país com e sem esta técnica implementada o tratamento seja diferente para doentes em circunstâncias iguais. É um recurso escasso e caro, e por isso existe uma seleção dos doentes que o executam...

## **4.2.Sobrevivência e qualidade de vida**

Apesar da quantidade muito significativa de evidência já produzida e publicada ao longo das últimas décadas, os resultados da análise de sobrevivência feita aos doentes submetidos a PIM não permitem extrapolar que a utilização desta técnica contribui para o aumento da esperança de vida destes doentes...todos os estudos consultados que analisaram esta variável são cautelosos neste aspeto...

A obtenção de uma resposta completa à PIM é um ótimo resultado, e pode influenciar o prognóstico, mas pode também não o fazer, uma vez que a PIM é uma técnica que apenas permite o controle regional da doença, e não o seu controle sistémico. Claro que se a doença estiver efetivamente confinada ao membro isolado, e a PIM for 100% eficaz e se obtiver uma resposta completa, então é expectável uma cura total, e esses casos existem, mas também existem casos em que há resposta completa e ausência de qualquer presença de doença, e esta reaparece ou manifesta-se noutra região...

O grande benefício da PIM, reconhecido por todos, relaciona-se com a qualidade de vida, que se não é melhorada, é pelo menos mantida, e que está intrinsecamente ligada à preservação do membro. Essa preservação do membro permite, em maior ou menor grau, a manutenção de alguma funcionalidade por parte destes doentes, e isso traz poupanças ao sistema de saúde, se quisermos contrapor um argumento robusto ao custo elevado do procedimento...

Ao ser possível repetir o procedimento, e assim evitar a amputação, e mesmo que a resposta não seja completa, se houver alguma regressão da massa tumoral, e se essa regressão melhorar a mobilidade, possibilitar o uso de meias, calças e calçado, se diminuir o desconforto pessoal e social, então a aplicação desta técnica/terapêutica terá tido sucesso, pois o doente poderá usufruir de uma qualidade de vida que não seria possível se não tivesse sido submetido à PIM. Muitos destes doentes acabam por falecer da doença sistémica, de metastização do melanoma, que ocorre com muita frequência nos pulmões, cérebro, fígado, rins...

## **4.3.Perspectivas futuras**

A maior parte dos estudos relativos à Perfusão Isolada dos Membros tem como enfoque o melanoma maligno localmente avançado dos membros, por ser a entidade mais comum e homogénea das neoplasias cutâneas das extremidades. No entanto a comunidade médica e científica que trata estes doentes e que investiga esta patologia reconhece a sua potencial utilidade noutras neoplasias, como os sarcomas e os carcinomas, nas quais a técnica foi aplicada mais tarde (Beasley, Ross et al. 2008).

Essa comunidade reconhece também que o que foi feito até agora foi muito bom mas não é suficiente, e indica nomeadamente que é preciso obter mais eficácia, aumentando claramente o

tempo de sobrevida, e que os efeitos dos fármacos, isolados ou em combinação, têm de ser mais precisos. Estas duas condições assentam no pressuposto que é preciso inventar ou descobrir fármacos mais específicos para os diversos tipos destas patologias, submetidas ou não a PIM, ou seja, que estejam melhor adaptados à biologia específica de cada tipo de tumor. Estão a ser investigados novos fármacos para serem usados neste tipo de tumor, bem como novas associações de fármacos (Ross 2008; Defty and Marsden 2012).

O avanço recente mais significativo no campo da quimioterapia regional para tumores das extremidades surgiu com o desenvolvimento da Infusão Isolada dos Membros (ILI - Isolated Limb Infusion) desenvolvida pela equipa de John Thompson do Sydney Melanoma Unit, da Austrália, a partir de 1992 (Ariyan and Brady 2008).

Os vasos são canulados por via percutânea, o volume do circuito e o fluxo são bastante inferiores aos da PIM, o citostático (Melphalan) só circula durante 30 minutos e numa dose inferior, num ambiente progressivamente hipóxico e acidótico uma vez que não há oxigenação externa, o membro também é aquecido e o sangue também é lavado no final do procedimento (Defty and Marsden 2012).

Sendo o contexto paliativo amplamente reconhecido como o mais indicado e frequente para a PIM, era natural que se procurassem abordagens menos invasivas e de menor morbilidade (Ariyan and Brady 2008).

Ainda não existem estudos suficientes para criar evidência científica consistente sobre esta técnica, nomeadamente no que concerne à eficácia na resposta clínica, que parece ser inferior à PIM, mas o que é evidente é o seu menor custo e a sua maior exequibilidade por um maior número de centros, o que poderá portanto levar a que mais doentes possam ser submetidos a este tipo de tratamento, e várias vezes, sem efeitos adversos significativos (Defty and Marsden 2012).

Apesar de não ter demonstrado a mesma eficácia da PIM, a experiência de alguns centros sugere que a Infusão Isolada dos Membros pode suplantar a PIM como abordagem standard para quimioterapia regional. Não é usado oxigenador, não é necessário priming, a duração do procedimento é curta, pode ser repetida com mais facilidade que a PIM, e doentes que não tenham condições para tolerar a PIM podem ser tratados com a ILI (Ariyan and Brady 2008).

É uma técnica já bastante utilizada em alguns centros internacionais (australianos, europeus e americanos), mas que até à data, que se saiba, ainda não foi experimentada em Portugal.

## Referências bibliográficas

- Aloia, T. A., E. Grubbs, et al. (2005). "Predictors of outcome after hyperthermic isolated limb perfusion: role of tumor response." *Arch Surg* **140**(11): 1115-1120.
- Ariyan, C. E. and M. S. Brady (2008). "History of regional chemotherapy for cancer of the extremities." *Int J Hyperthermia* **24**(3): 185-192.
- Balch, C. M., A. C. Buzaid, et al. (2001). "Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma." *J Clin Oncol* **19**(16): 3635-3648.
- Beasley, G. M., M. I. Ross, et al. (2008). "Future directions in regional treatment strategies for melanoma and sarcoma." *Int J Hyperthermia* **24**(3): 301-309.
- Creech, O., Jr., E. T. Krentz, et al. (1958). "Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit." *Ann Surg* **148**(4): 616-632.
- Defty, C. L. and J. R. Marsden (2012). "Melphalan in regional chemotherapy for locally recurrent metastatic melanoma." *Curr Top Med Chem* **12**(1): 53-60.
- Deroose, J. P., A. M. Eggermont, et al. (2011). "20 Years Experience of TNF-Based Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma Metastases: TNF Dose Matters." *Ann Surg Oncol*.
- Deroose, J. P., A. M. Eggermont, et al. (2011). "Isolated limb perfusion for melanoma in-transit metastases: developments in recent years and the role of tumor necrosis factor alpha." *Curr Opin Oncol* **23**(2): 183-188.
- Di Filippo, F., P. Giacomini, et al. (2009). "Prognostic factors influencing tumor response, locoregional control and survival, in melanoma patients with multiple limb in-transit metastases treated with TNFalpha-based isolated limb perfusion." *In Vivo* **23**(2): 347-352.
- Fernandes, N. C., R. Calmon, et al. (2005). "Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos." *Anais Brasileiros de Dermatologia* **80**(1): 25-34.
- Grunhagen, D. J., J. H. de Wilt, et al. (2006). "Isolated limb perfusion for melanoma patients--a review of its indications and the role of tumour necrosis factor-alpha." *Eur J Surg Oncol* **32**(4): 371-380.
- Knorr, C., T. Meyer, et al. (2006). "Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients." *Eur J Surg Oncol* **32**(2): 224-227.
- Krentz, E. T., R. D. Carter, et al. (1994). "Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience." *Ann Surg* **220**(4): 520-534; discussion 534-525.
- Lenormand, C., C. Pelletier, et al. (2010). "Second malignant neoplasm occurring years after hyperthermic isolated limb perfusion for melanoma." *Arch Dermatol* **146**(3): 319-321.
- Lens, M. B. and M. Dawes (2003). "Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials." *Lancet Oncol* **4**(6): 359-364.

- MacKie, R. M., A. Hauschild, et al. (2009). "Epidemiology of invasive cutaneous melanoma" Annals of Oncology **20**(6): 1-7.
- Moreno-Ramirez, D., L. de la Cruz-Merino, et al. (2010). "Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety." Oncologist **15**(4): 416-427.
- Moreno-Ramirez, D., L. de la Cruz, et al. (2009). "[Study and treatment of locally advanced melanoma]." Actas Dermosifiliogr **100**(9): 767-779.
- Noorda, E. M., B. C. Vrouenraets, et al. (2004). "Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities." Arch Surg **139**(11): 1237-1242.
- Pace, M., R. Gattai, et al. (2008). "Toxicity and morbidity after isolated lower limb perfusion in 242 chemo-hyperthermal treatments for cutaneous melanoma: the experience of the Tuscan Reference Centre." J Exp Clin Cancer Res **27**: 67.
- Pontes, L., M. Lopes, et al. (1997). "Isolated limb perfusion with fotemustine after chemosensitization with dacarbazine in melanoma." Melanoma Res **7**(5): 417-419.
- Raymond, A. K., G. M. Beasley, et al. (2011). "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 **213**(2): 306-316.
- Ross, M. I. (2008). "Current status of hyperthermic limb perfusion for in-transit melanoma." Int J Hyperthermia **24**(3): 205-217.
- Rossi, C. R., S. Pasquali, et al. (2010). "Long-term results of melphalan-based isolated limb perfusion with or without low-dose TNF for in-transit melanoma metastases." Ann Surg Oncol **17**(11): 3000-3007.
- Saíd, H. M., A. H. Gómez, et al. (2002). "Perfusión aislada de extremidad. Una alternativa a la amputación en tumores avanzados por melanoma, sarcomas y otros tumores irresecables de las extremidades." Médica Sur **9**(4): 148-155.
- Sanki, A., P. C. Kam, et al. (2007). "Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: a reflection of tumor biology." Ann Surg **245**(4): 591-596.
- WHO (1979). WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment., World Health Organization, Geneva.
- Wieberdink, J., C. Benckhuysen, et al. (1982). "Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions." Eur J Cancer Clin Oncol **18**(10): 905-910.

### Anexo 1 – Melanoma maligno



(Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009)

### Anexo 2 - Nível de Clark e índice de Breslow

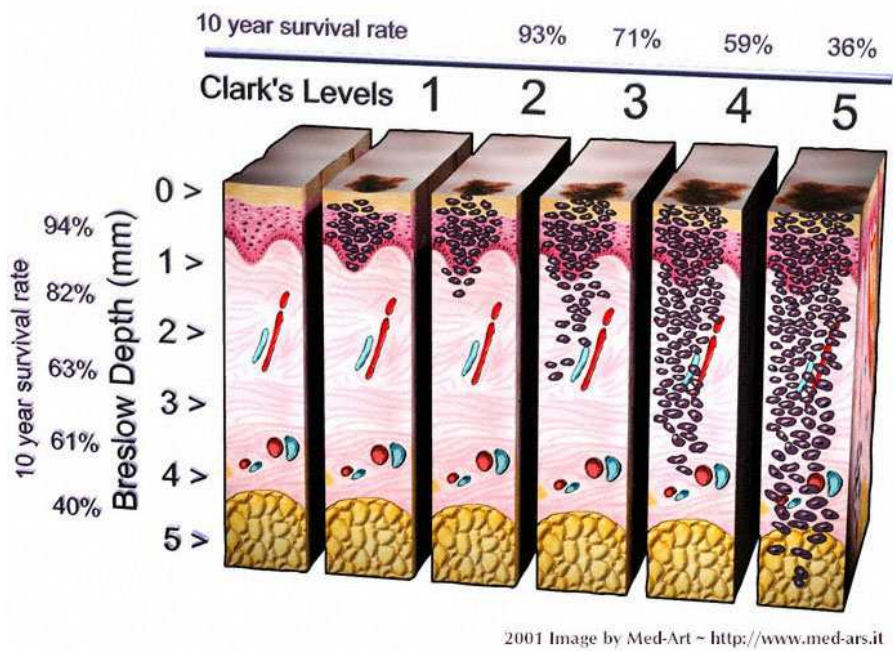
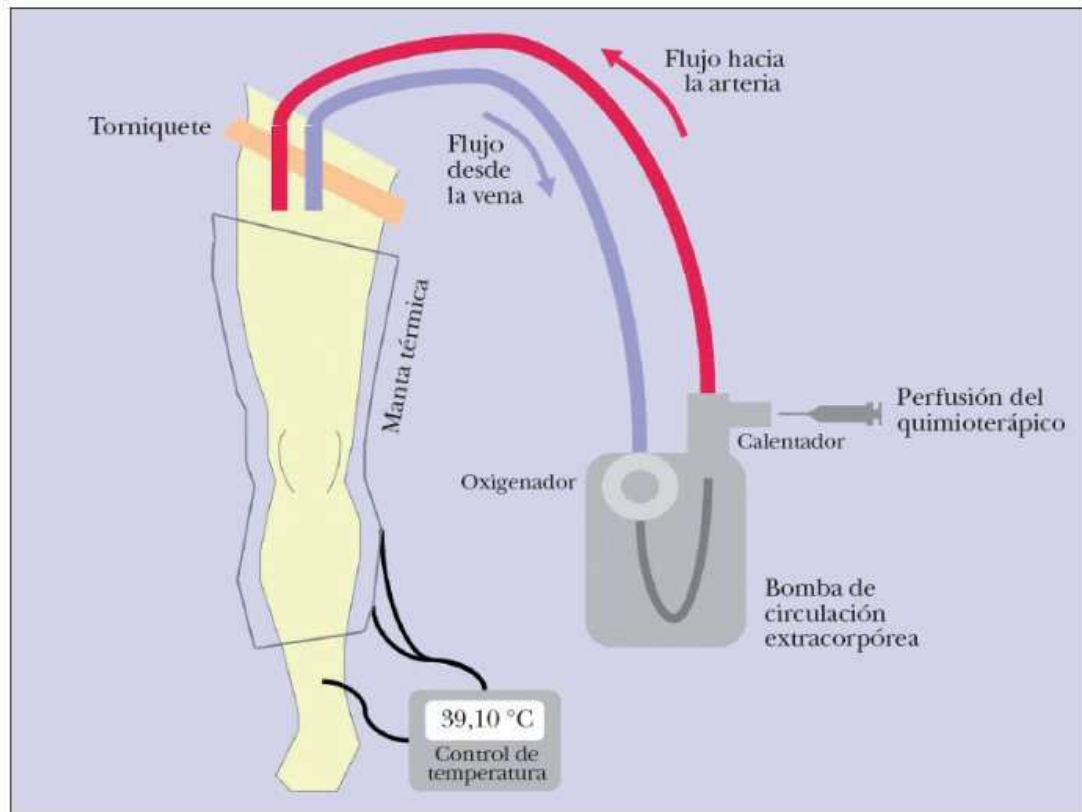


Figura 2: Nível de Clark e Índice de Breslow  
(<http://pathologyoutlines.com/topic/skintumorbreslow.html>)

**Anexo 3 - Esquema da Perfução Isolada dos Membros:**



Exemplo de circuito extracorpóreo na PIM (Moreno-Ramirez, de la Cruz et al. 2009):

#### **Anexo 4 – Caso clínico 2012**

##### Dados do doente e do diagnóstico:

Nº do processo – X3419023

Nome – C.V.B.

Género – Feminino

Data nascimento – 16/01/1929 (83 anos à data da PIM)

Raça – Caucasiana

Peso – 59 Kg

Altura – 152 cm

Data do diagnóstico – 13/02/2012 (biópsia)

Classificação TNM – T4a, N3, Mx (diagnóstico histológico)

Data do registo RORENO – 11/11/2012

##### História clínica e tratamento prévio:

Natural de Cuba. Viveu em Angola 9 anos. Sem história familiar de tumores cutâneos. Sem história de queimaduras solares. No início de 2011 verifica aparecimento de mácula castanha na face interna da perna direita, com crescimento progressivo e escurecimento. No final de 2011 surgem novas máculas hiperpigmentadas satélites. Em 13/02/2012, na 1ª consulta de grupo, apresenta 3 lesões. Realiza biópsia nessa data, cujo resultado anatomopatológico é “melanoma em fase de crescimento vertical com satelitose”. A 24/04/2012 faz excisão alargada da área de melanoma e satelitose da perna direita, encerramento com plastia, e esvaziamento inguinal direito na sequência da deteção de gânglio sentinela positivo. A pele tinha uma área de melanoma de disseminação superficial em fase de crescimento vertical com nível IV de Clark e espessura de Breslow de 4,38 mm, sem ulceração. No produto de esvaziamento foram isolados 7 gânglios linfáticos, três deles tinham micrometástases de melanoma. A 05/06/2012 tem a 2ª consulta de grupo, cerca de 1,5 meses após a excisão das lesões; A 17/07/2012, em consulta de cirurgia plástica, apresenta lesão pigmentada de novo na perna direita, compatível com recidiva de melanoma. É solicitada PET, que realiza a 22/08/2012, e cujo resultado é “metástase na extremidade distal da coxa direita, com patologia ganglionar da cadeia ilíaca externa direita de etiologia indeterminada”. Na 3ª consulta de grupo realizada em 28/08/2012 constata-se lesões suspeitas de microsateitose na perna direita. É proposta para perfusão isolada do membro inferior direito com Melphalan e TNF- $\alpha$ .

##### Acto anestésico e cirúrgico:

- Na avaliação pré-operatória registam-se DPOC ligeira, e insuficiência aórtica e mitral ligeira;
- A doente é operada no dia 22/11/2012;
- O diagnóstico pré-cirúrgico é “metástases em trânsito de melanoma maligno do membro inferior direito”;
- A cirurgia tem 3 fases, a perfusão isolada do membro com TNF- $\alpha$  e Melphalan, o esvaziamento ileo-obturador, e a exérese das lesões;
- A anestesia é geral e balanceada, com Propofol, Fentanyl e Rocurónio;
- São colocados um catéter venoso central de 2 vias na veia jugular interna direita, um catéter arterial na artéria radial esquerda, e dois catéters venosos periféricos;
- A dose de heparina sistémica é de 5000 UI;
- A abordagem cirúrgica dos vasos ilíacos foi feita por via retro-peritoneal;
- São administradas 4 unidades de sangue, 2500 ml de cristalóides, e 1500 ml de colóides a nível sistémico durante todo o procedimento;
- As perdas hemáticas totalizam 1000 ml e a drenagem vesical totaliza 510 ml;
- O balanço hídrico é positivo: 3490 ml (entradas – cerca de 5000 ml, saídas – 1510 ml);
- o índice de Apgar cirúrgico é de 6, em que 1 ponto resulta do volume das perdas hemáticas, 1 ponto resulta dos 45 mmHg de valor mínimo da tensão arterial, e 4 pontos resultam da frequência cardíaca mínima de 48 bpm;

- A primeira gasimetria, realizada antes da PIM, apresenta pH de 7,42, paO<sub>2</sub> de 214 mmHg, paCO<sub>2</sub> de 38 mmHg, Htc de 28%, e Hgb de 9,8 g/dl. A segunda gasimetria, realizada depois da PIM, apresenta pH de 7,30, paO<sub>2</sub> de 144 mmHg, paCO<sub>2</sub> de 42 mmHg, Htc de 27%, e Hgb de 9,2 g/dl.

Perfusão isolada do membro inferior direito:

- O volume do membro calculado previamente é 10 l, e o fluxo máximo, calculado em função do volume do membro, é de 400 ml (10 l x 0,4);
- O pirofosfato é administrado cerca de 5 m depois da heparina;
- A administração de sangue marcado com Tecnésio99 é feita no circuito extracorporeal 10 m depois de ter sido administrada a dose sistémica, e numa dose 10 x maior do que a dose sistémica;
- A dose de Melphalan é de 10 mg por litro de volume do membro, portanto 100 mg, e a dose de TNF- $\alpha$  é 1 mg;
- A percentagem de fuga de sangue do membro detetada é inferior a 5 %;
- O TNF- $\alpha$  é administrado 1 h e 05 m depois do início da PIM, quando a temperatura muscular atinge os 38,1 °C, e 15 m depois é administrado o Melphalan, sendo a temperatura muscular de 39,4 °C;
- O tempo de CEC é de 2 h e 03 m, o tempo de perfusão do TNF- $\alpha$  é de 1 h e 02 m, e o tempo de perfusão do Melphalan é de 47 m;
- Os valores da gasimetria durante a CEC são corrigidos para a temperatura, e apresentam um pH de 7,49, uma paO<sub>2</sub> de 464 mmHg, uma paCO<sub>2</sub> de 24, um Htc inferior a 15%;
- A temperatura proximal é 33,3 °C no início, e 36,9 °C no final. A temperatura distal é 34,2 °C no início e 37,9 °C no final; A temperatura muscular atinge os 39,5 °C; A temperatura central mantém-se nos 35,5 °C durante todo o procedimento;
- A lavagem do membro fez-se com a infusão no circuito extracorporeal de 6000 ml de Tetraspan, ao mesmo tempo que a equipa cirúrgica comprime e massaja a massa muscular do membro para a eliminação do sangue com citostático;

Pós-operatório:

- A doente permaneceu nos Cuidados Intensivos durante 24 horas, com evolução normal;
- O grau de toxicidade regional foi de nível II (reação ligeira), na escala de Wieberdinck;
- Não foram registadas complicações ou intercorrências durante o seu internamento;
- Analíticamente foram registadas anemia (Hgb - 9,6 g/dl e Htc - 29,1 %), e trombocitopenia (118000/mm<sup>3</sup>), sem leucocitose;
- A doente teve alta uma semana após a realização da cirurgia, no dia 29/11/2012;

Follow-up:

- A primeira ida ao hospital foi no dia 04/12/2012, 5 dias depois da alta, para fazer penso e ter consulta de Cirurgia Plástica e Dermatologia;
- Na consulta de Cirurgia Plástica a avaliação foi “localmente bem”;
- Na consulta de Dermatologia a avaliação foi “linfedema do membro inferior direito”;
- Foram marcadas novas consultas para duas semanas mais tarde;
- .....