



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Perfusão Isolada de Membro:

Revisão da Literatura e Experiência do IPOFG-Lisboa em
doentes com Metástases em Trânsito de Melanoma

Catarina Lírio Vitorino

JULHO'2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Perfusão Isolada de Membro:

**Revisão da Literatura e Experiência do IPOFG-Lisboa em
doentes com Metástases em Trânsito de Melanoma**

Catarina Lírio Vitorino

Orientado por:

Doutor Vítor Rogério Borges Farricha

JULHO'2020

Resumo

O melanoma maligno é um tipo de tumor cutâneo com origem nos melanócitos, localizados entre as células da camada basal da epiderme.

A Perfusão Isolada do Membro (PIM) é uma técnica de circulação extracorporeal, inicialmente utilizada na perfusão cardiovascular, com aplicação também na oncologia, nomeadamente no tratamento de neoplasias cutâneas, como o melanoma.

Este trabalho final de mestrado foi realizado com o objetivo de compreender a abordagem de metástases em trânsito de melanoma, descrever a PIM no seu tratamento, rever a evolução histórica da técnica e os seus parâmetros de efetividade, refletir sobre as suas vantagens e limitações, assim como compreender o impacto desta terapêutica num contexto atual. Para tal foi feita uma revisão bibliográfica da literatura existente sobre a classificação e estadiamento do melanoma, para além da perfusão isolada de membro, e foi realizada a descrição da técnica com base na experiência do IPOFG-Lisboa.

No melanoma maligno, a PIM aplica-se a doentes com estadiamento locorregional avançado, que apresentam metástases em trânsito dos membros, e tem como principais objetivos clínicos alcançar um elevado nível de remissão tumoral, evitar a amputação do membro atingido pela doença, assim como proporcionar uma melhor qualidade de vida.

É uma terapêutica com mais de 50 anos de existência, apresentando elevadas taxas de resposta global com reduzidos níveis de toxicidades local e sistémica.

Como principal limitação, a PIM não aumenta a sobrevivência global dos doentes e pode ocorrer recorrência das lesões em trânsito.

Na era recente das terapias sistémicas para o melanoma, surge a questão provocadora sobre se a perfusão isolada de membro ainda desempenha um papel importante no tratamento de doentes com metástases em trânsito de melanoma.

Palavras-chave: melanoma maligno, metástases em trânsito, perfusão isolada de membro, circulação extracorporeal oxigenada, cirurgia.

Abstract

Malignant melanoma is a cutaneous tumour originating from melanocytes, which are usually located in-between cells of the basal layer of the epidermis.

Isolated Limb Perfusion (ILP) is a technique based on extracorporeal circulation which was initially used in cardiovascular perfusion and may have applications in oncology, namely in the treatment of some cutaneous neoplasms, such as melanoma.

This paper aims to describe the role of ILP in the treatment of melanoma, to review its historical evolution its relevance and its parameters of effectiveness, to reflect on the advantages and limitations of ILP, as well as to understand the impact of this therapy in the recent age. For this purpose, a literature review and a detailed description of the technique were made based on IPOFG-Lisboa's experience in this area.

This technique is used in patients with advanced locoregional malignant melanoma, which are patients with in-transit metastasis of the limbs. The main clinical goals of ILP are to achieve a high level of tumour remission, to avoid limb amputation, as well as providing a better quality of life.

It's a therapeutic practice used for more than 50 years. It shows high rates of overall response with reduced local and systemic toxicity levels.

The main limitation of this technique is the fact that it does not increase patients' overall survival and it may even lead to the recurrence of in-transit melanoma metastasis.

In the recent era of systemic melanoma therapies, the provocative question arises as to whether isolated limb perfusion still plays an important role in the treatment of patients with in-transit melanoma metastasis.

Keywords: malignant melanoma, in-transit melanoma metastases, isolated limb perfusion, extracorporeal oxygenated circuit, surgery.

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML”

Índice

Resumo	i
<i>Abstract</i>	ii
Índice de figuras	iv
Lista de abreviaturas	vi
Introdução	1
Epidemiologia e Fatores de Risco	3
Tipos de melanoma e diagnóstico	5
Estadiamento do melanoma.....	8
Metástases em trânsito.....	12
Tratamento de metástases em trânsito	14
Perfusão Isolada de Membro	15
Definição.....	15
Objetivos clínicos	15
Descrição da técnica utilizada no IPO-Lisboa	16
Nota histórica e evolução da técnica	27
Indicações clínicas para aplicação da PIM	28
Tipos de citostáticos e combinações.....	29
Alterações nos regimes de temperatura	31
Avaliação da efetividade da técnica	33
Toxicidades regional e sistémica	33
Variáveis específicas de efetividade	36
Reflexões sobre as vantagens e limitações da PIM	41
Perspetivas futuras: o melanoma e o papel da PIM na atualidade.....	43
Conclusão	46
Referências bibliográficas	48

Índice de figuras

Figura 1 – Diferentes tipos de lesões pigmentadas, passíveis de distinção pelo ABCDE.

Figura 2 – Índice de Breslow.

Figura 3 – Sistema de classificação TNM do melanoma, AJCC.

Figura 4 – Estadiamento clínico-patológico (pTNM) do melanoma, AJCC.

Figura 5 – Subclassificação do estadiamento III de melanoma, AJCC.

Figura 6 – Curvas de *Kaplan-Meier*, de sobrevida específica para melanoma, de acordo com os subgrupos do estadiamento III, AJCC.

Figura 7 – Metástases em trânsito no pé esquerdo.

Figura 8 – Equipamento: bomba de circulação e permutador de calor.

Figura 9 – Sistema de entrada e de saída do circuito, envolto em papel de estanho.

Figura 10 – Oxigenador de membranas.

Figura 11 – Saco de recolha do sangue venoso contaminado e oxigenador de membrana.

Figura 12 – Referenciação dos vasos principais (artéria e veia ilíacas externas) e clampagem de vasos colaterais.

Figura 13 – Preparação do sistema de entrada e de saída do circuito.

Figura 14 – Canulação da veia ilíaca externa.

Figura 15 – Entrada em circulação extracorporeal da veia **(A)** e da artéria **(B)** ilíacas externas. Equipamento de circulação extracorporeal **(C)**.

Figura 16 – Aplicação do garrote na raiz do membro em circulação extracorporeal.

Figura 17 – Entradas dos termómetros, na parte posterior do equipamento.

Figura 18 – 3 sondas de temperatura no membro inferior.

Figura 19 – Revestimento do membro com papel de estanho, colocado sobre o colchão térmico.

Figura 20 – Ecrã do equipamento para monitorização dos valores de temperatura no membro e no sistema, do fluxo sanguíneo e do tempo de perfusão.

Figura 21 – Leitura do decaimento radioativo do radiofármaco e respetiva tradução no gráfico.

Figura 22 – Administração do citostático.

Figura 23 – Oxigenação do sangue venoso.

Figura 24 – Lavagem do membro com soro, através da cânula arterial.

Figura 25 – Massagem do membro no sentido distal para proximal.

Figura 26 – Recolha do sangue contaminado para o saco de recolha.

Figura 27 – Remoção das cânulas.

Figura 28 – Colocação do dreno.

Figura 29 – Registo de diversos estudos sobre as taxas de resposta completa após PIM com Melphalan + TNF- α

Figura 30 – Escala da Organização Mundial de Saúde para avaliação de toxicidade sistémica.

Figura 31 – Tempo global para progressão da doença, após PIM.

Figura 32 – Tempo para progressão da doença, de acordo com o tipo de resposta à PIM.

Lista de abreviaturas

PIM – Perfusão isolada de membro.

IPOFG-Lisboa – Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa.

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral-alfa.

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*.

TNM – Classificação TNM (Tumor, Nódulos, Metástases à distância).

CEC – Circulação extracorporal

Fr – *french*.

PIM-M – Perfusão isolada de membro com perfusão de *Melphalan* apenas.

PIM-TM – Perfusão isolada de membro com associação de *Melphalan* + TNF- α .

OMS – Organização Mundial de Saúde.

RC – Resposta completa.

RP – Resposta parcial.

SR – Sem resposta.

PD – Progressão da doença.

Anti-CTLA4 – *Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*.

PD-1 – *Programmed cell death protein 1*.

T-VEC – *Talimogene laherparepvec* (vírus herpes oncolítico manipulado por engenharia genética)

Introdução

O melanoma maligno é um tipo de tumor cutâneo com origem nos melanócitos, células produtoras de melanina, derivadas da crista neural, que normalmente se localizam entre as células da camada basal da epiderme¹.

Apesar de representar uma minoria nos vários tipos de tumores cutâneos, cerca de 5%, é a neoplasia com maior taxa de mortalidade em Dermatologia, estando também associado a maior morbidade, com significativo impacto socioeconómico. A sua taxa de sobrevivência é bastante variável. Quando a doença é detetada precocemente, a sobrevivência pode ser equiparável à da população em geral, pois existe a possibilidade de cura com excisão cirúrgica completa. Contudo, se detetada num estadio avançado, com metástases à distância, a mesma torna-se inferior a 10% aos 5 anos².

O estadiamento III é caracterizado por um melanoma localmente avançado, com desenvolvimento de metástases em trânsito, sendo representado por um grupo bastante heterogéneo de doentes, com prognósticos muito variáveis e onde as abordagens terapêuticas são um verdadeiro desafio.

A Perfusão Isolada de Membro é um tratamento loco-regional com mais de 50 anos, eficaz, e especialmente destinada a indivíduos com metástases em trânsito³. No entanto, na última década têm emergido novos fármacos sistémicos, promissores no tratamento do melanoma.

Será que a PIM ainda desempenha um papel importante na atualidade? Ou, ainda, será que as suas indicações clínicas poderão ser amplificadas, podendo este tratamento vir a ter novas aplicabilidades no futuro?

Objetivos

De modo a responder a estas questões, os objetivos do trabalho final de mestrado consistem em compreender a abordagem de metástases em trânsito de melanoma, descrever a PIM no seu tratamento, rever a evolução histórica da técnica e os seus parâmetros de efetividade, refletir sobre as suas vantagens e limitações, assim como compreender o impacto desta terapêutica num contexto atual. Para tal foi feita uma

revisão bibliográfica da literatura existente sobre o melanoma em si, a sua classificação e estadiamento, para além da perfusão isolada de membro, e foi realizada uma descrição pormenorizada da técnica com base na experiência do IPOFG-Lisboa nesta área.

Métodos

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed com as palavras-chave *isolated limb perfusion, melanoma, in-transit metastases, melphalan, TNF- α , locoregional therapy, immunotherapy*. Dos artigos encontrados foram selecionados os mais relevantes, tendo sido incluídos artigos de 1958-2019, com preferência por artigos publicados após o ano 2000. Os artigos mais antigos correspondem aos artigos originais que se referem ao início da técnica de perfusão isolada de membro. A descrição da técnica praticada no IPOFG-Lisboa foi feita após a presença numa cirurgia de perfusão isolada de membro realizada pelo orientador, Dr. Víctor Farricha, em agosto de 2019, numa doente com melanoma maligno do pé esquerdo. A descrição é ilustrada por imagens fotografadas na respetiva cirurgia.

Epidemiologia e Fatores de Risco

Apesar do melanoma maligno representar apenas cerca 5% dos tumores cutâneos é a principal causa de morte por cancro da pele, sendo responsável por uma taxa de mortalidade de cerca de 90% de todos os tumores cutâneos⁴.

Além disso, tem ocorrido um aumento da incidência de melanoma nos países ocidentais, nas últimas décadas¹.

A Austrália é o país com a taxa de incidência mais elevada, constituindo cerca de 50-60 por 100.000 habitantes¹.

As taxas de incidência documentadas na Europa variam, sendo as mais elevadas referentes à Suíça e aos países da Escandinávia, nomeadamente, Noruega, Suécia e Dinamarca⁵.

Ao contrário da Austrália e dos países da América do Norte, onde a incidência é maior no sexo masculino, todos os países da Europa apresentam uma taxa de incidência superior no sexo feminino⁵.

Na Europa central a taxa de incidência é de 10-14 por 100.000 habitantes e no sul da Europa a taxa de incidência é de 6-10 por 100.000 habitantes. Os Estados Unidos da América apresentam uma taxa de incidência de 10-25 por 100.000 habitantes¹.

Os principais fatores de risco são a elevada exposição solar durante as idades mais jovens, a presença de nevos cutâneos (múltiplos nevos benignos ou atípicos; nevos displásicos e história familiar forte; nevos melanocíticos congénitos, nomeadamente, o melanocítico gigante), neoplasias cutâneas prévias (a história pessoal aumenta 10 vezes o risco de melanoma); história familiar de melanoma (nos familiares em 1º grau o risco é o dobro, mas apenas uma pequena parte dos casos de melanoma é de origem familiar), imunossupressão, os fototipos de pele I e II e o fenótipo pigmentar (olhos azuis, cabelo ruivo e sardas) que têm por si maior suscetibilidade genética ao sol, antecedentes pessoais de queimadura solar, utilização de solário sobretudo em idades inferiores a 30 anos, tipo de ocupação e exposição a pesticidas^{1,5,6}.

A hereditariedade do melanoma é poligénica, sendo que 5-10% dos melanomas aparecem em indivíduos com história familiar. Além dos fatores genéticos e

constitucionais, o fator exógeno mais importante é a exposição a radiação ultravioleta^{1,6}. A exposição solar aumenta a probabilidade de manifestação da doença em indivíduos de pele clara. Várias situações apoiam esta afirmação, tais como, o predomínio do melanoma em partes do corpo que sofrem uma maior exposição ao sol; a ocorrência e a letalidade serem proporcionais à intensidade solar de cada região, sendo que locais com menor latitude recebem maior radiação solar e conseqüentemente existe um maior número de casos de melanoma nessa região; a ocorrência desta doença em indivíduos leucodérmicos é superior à de indivíduos melanodérmicos que habitam numa mesma região, pois estes últimos têm uma elevada quantidade de melanina na pele⁷⁻¹⁰.

Quanto à distribuição anatômica, como dito anteriormente, esta varia de acordo com as áreas de maior exposição solar, sendo, normalmente, diferente entre os dois sexos. Os homens apresentam uma distribuição concentrada, essencialmente, na nuca, pescoço e tronco, enquanto as mulheres têm uma maior incidência de lesões primárias nos membros superiores e inferiores¹¹.

Destacam-se, aqui, alguns fatores de prognóstico:

- Local anatômico do tumor primário (perna e antebraço têm um prognóstico favorável; escalpe, mãos, pés e membranas mucosas têm pior prognóstico por estarem associadas a um diagnóstico mais tardio)
- Género e idade (a mulher tem melhor sobrevida nos estádios I e II, possivelmente devido a um diagnóstico mais precoce ou uma localização mais favorável; homens > 60 anos têm pior prognóstico, possivelmente por diagnóstico mais tardio ou mais melanomas acrais; nos doentes jovens há maior risco de doença ganglionar)¹¹

Tipos de melanoma e diagnóstico

O melanoma pode surgir em diversas localizações do organismo, tais como, nas mucosas oral e anogenital, esófago, olho e meninges, sendo contudo a localização mais comum a pele¹.

Relativamente ao melanoma cutâneo, este é clinicamente classificado em quatro tipos principais: superficial, nodular, acral lentiginoso e lentigo maligno. Salienta-se que esta divisão não tem valor prognóstico¹¹

O melanoma superficial desenvolve-se em extensão e é o subtipo mais frequente, representando cerca de 70% dos casos, localizando-se essencialmente no tronco e membros inferiores. O melanoma nodular consiste numa lesão papulosa e é o 2º tipo mais frequente, com cerca de 15 a 30% dos casos, sendo, contudo, o mais agressivo. O melanoma acral lentiginoso surge nas regiões palmoplantares, extremidades digitais e subungueais, mucosas e submucosas, sendo o 3º tipo mais frequente. Por fim, o melanoma lentigo maligno é o subtipo menos comum, representa cerca de 5% dos casos, surgindo, normalmente, nas áreas de maior exposição solar^{1,12}.

À exceção do melanoma nodular, os restantes tipos apresentam um padrão de crescimento radial seguido de outra fase de crescimento vertical invasivo. O melanoma nodular destaca-se por apresentar crescimento invasivo desde o início da sua evolução¹.

O exame objetivo é um primeiro passo importante no diagnóstico, pois a aparência do melanoma maligno pode ser distinguível de outras lesões pigmentadas benignas. Para tal, utiliza-se o acrónimo ABCDE para o melanoma maligno que nos pode dar uma suspeita clínica. Neste acrónimo, o A refere-se à Assimetria, o B à presença de Bordos irregulares, recortados ou pouco definidos, C à presença de Coloração variável na mesma área, D ao Diâmetro (geralmente superior a 6 mm aquando do diagnóstico) e o E refere-se à Evolução (quando uma lesão parece diferente das restantes à sua volta ou quando a mesma lesão sofre alterações de tamanho, forma ou cor). Esta avaliação semiológica simples é um auxílio importante no diagnóstico diferencial^{11,13}. (Fig. 1)

Assim, uma lesão cutânea suspeita deve ser submetida, idealmente, a biópsia excisional em profundidade, na qual se garanta que as margens estão livres, para permitir o diagnóstico histológico de forma adequada e avaliar a espessura máxima do tumor^{11,14}.

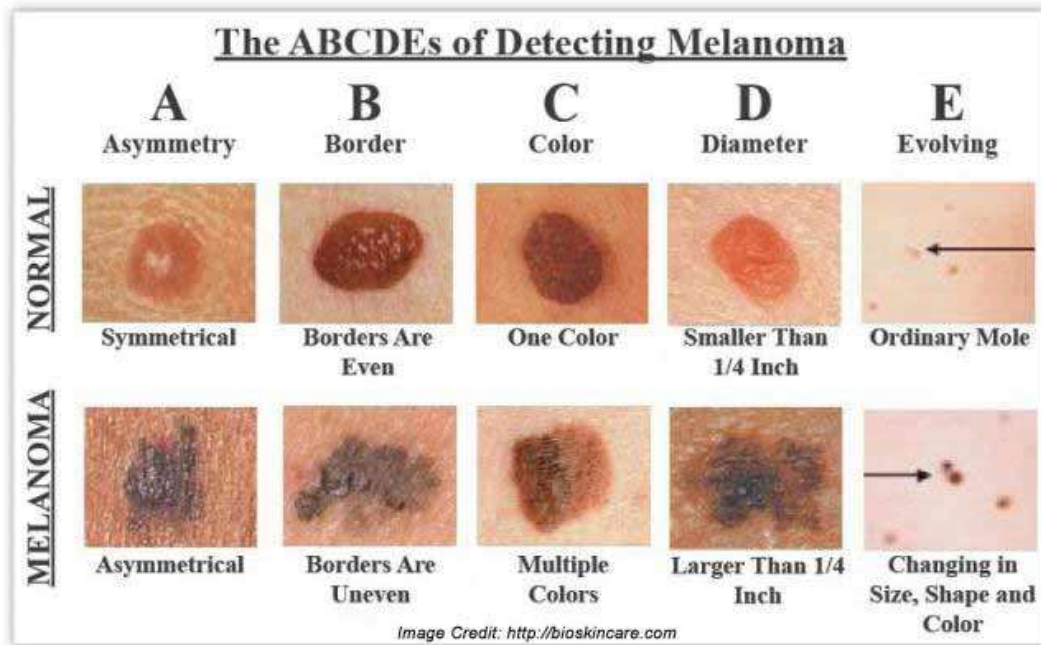
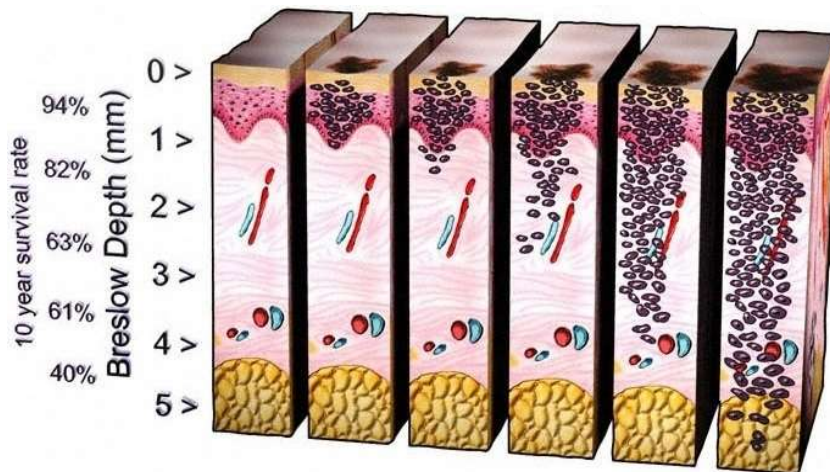


Fig. 1: Diferentes tipos de lesões pigmentadas, passíveis de distinção pelo ABCDE (<https://hopperslanegp.com.au/spotting-a-melanoma-early/>)

Posteriormente, a peça é avaliada pela Anatomia Patológica, que, além de nos dar o diagnóstico definitivo, permite-nos saber o estadiamento do tumor.

Atualmente, o relatório histopatológico inclui: o índice de Breslow, a presença de ulceração, existência ou não de invasão linfática e avalia as margens profundas e superficiais, quanto à presença de lesões microssatélites, invasão perineural, vascular ou linfática. O nível de Clark já não é contemplado no relatório histopatológico por não representar um indicador de prognóstico importante¹¹.

Quanto ao índice de Breslow, este é um dos melhores valores de prognóstico. Consiste na avaliação da espessura do tumor, na vertical, desde o ponto mais profundo de invasão ao topo da camada granulosa ou à célula mais superficial, em caso de ulceração; é calculado em milímetros e apresenta vários níveis: <0.8mm, 0.8-1 mm; 1.1-2 mm; 2,1-4 mm e >4 mm¹². (Fig. 2)



2001 Image by Med-Art - <http://www.med-ars.it>

Fig. 2: Índice de Breslow
 (<https://vickiegritz.wordpress.com/2013/04/05/1478/>)

Uma vez confirmado o diagnóstico, é importante continuar os estudos de estadiamento através da realização de outros exames, tais como exames laboratoriais (hemograma, bioquímica, LDH) e exames de imagem, nomeadamente, uma Tomografia Computadorizada (TC) ou uma Tomografia Computadorizada por Emissão de Positrões (PET-TC) se suspeita de doença metastática¹⁴. Um bom estadiamento permitirá uma seleção mais adequada do tratamento.

Estadiamento do melanoma

O estadiamento do tumor é um factor que influencia bastante o prognóstico do doente. Deste modo, uma classificação prévia a qualquer tipo de tratamento é essencial para avaliar o prognóstico da doença, decidir sobre o tipo de tratamento mais adequado e, conseqüentemente, compreender o *follow-up* dos doentes e os resultados das suas respostas à terapêutica¹⁵.

O sistema de estadiamento mais utilizado mundialmente é o proposto pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que tem sido utilizado desde há várias décadas para o estadiamento, avaliação prognóstica e tomada de decisão.

Recentemente, no início de 2017 foi publicada a 8ª edição da AJCC referente ao estadiamento do melanoma cutâneo, que tem por base a classificação TNM, tendo-se tornado efetiva a partir de janeiro de 2018. Esta nova edição procurou clarificar tópicos e questões que surgiram com a compreensão mais aprofundada da biologia molecular e imunológica do melanoma, com o objetivo de uma melhor adequação do prognóstico da doença nos seus diferentes estadiamentos. As principais alterações ocorreram ao nível dos estadiamentos clínicos I e III, tendo sido também apresentadas importantes considerações na classificação M do estadiamento¹⁶.

De acordo com os dados obtidos pelo TNM, é possível enquadrar o doente no Estadiamento Clínico (cTNM), atualmente dividido em 4 estadios (Fig. 3):

I e II - doença localizada, apenas como lesão primária.

III - doença loco-regional (é neste subgrupo de doentes que o trabalho terá o seu foco principal)

IV - doença sistémica.

É possível realizar também, com maior detalhe, o estadiamento clínico-patológico (pTNM), utilizando informações tanto do microestadiamento da lesão primária como da avaliação histológica dos gânglios regionais (após biópsia do gânglio sentinela e/ou linfadenectomia regional completa) (Fig. 4)¹⁷.

AJCC TNM Staging System for Melanoma (Eighth Edition)			
Tis	N0	M0	Stage 0
T1a-T1b	N0	M0	Stage IA
T2a	N0	M0	Stage IB
T2b-T3a	N0	M0	Stage IIA
T3b-T4a	N0	M0	Stage IIB
T4b	N0	M0	Stage IIC
T0	N1b/1c	M0	Stage IIIB
T0	N2b/2c, N3b/3c	M0	Stage IIIC
T1a/b-T2a	N1a, N2a	M0	Stage IIIA
T1a/b-T2a	N1b/1c, N2b	M0	Stage IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	Stage IIIB
T1a/T3a	N2c/N3a,b,c	M0	Stage IIIC
T3b/T4a	N1-N3	M0	Stage IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	Stage IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	Stage IIID
Any T, Tis	Any N	M1	Stage IV

Fig. 3: Sistema de classificação TNM do melanoma, AJCC.

Cañueto J, Román-Curto C. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2017

Classification System for Melanoma (Eighth Edition)			
T	TX	Primary tumor cannot be assessed (after curettage...)	
	T0	No evidence of primary tumor	
	Tis	Melanoma in situ	
	T1	= 1 mm	a (< 0.8 mm without ulceration)
			b (< 0.8 mm with ulceration or 0.8-1 mm with or without ulceration)
	T2	> 1 mm-2 mm	a (without ulceration)
			b (with ulceration)
	T3	> 2 mm-4 mm	a (without ulceration)
			b (with ulceration)
	T4	> 4 mm	a (without ulceration)
b (with ulceration)			
N	NX:	Nearby lymph nodes cannot be assessed (prior resection for another reason, body habitus...)	
	N0	No involvement of nearby lymph nodes as determined clinically/radiologically	
	N1	N1a: micrometastasis in a lymph node (clinically occult)	
		N1b: clinically detected lymph node	
		N1c: in transit, satellite, or microsatellite metastasis without lymph node involvement	
	N2	N2a: micrometastasis in 2 or 3 lymph nodes (clinically occult)	
		N2b: metastasis in 2 or 3 lymph nodes	
		N2c: metastasis in a lymph node (occult or clinically detected) and in transit, satellite, or microsatellite metastasis	
N3	N3a: 4 or more micrometastases in lymph nodes		
	N3b: 4 or more metastases in lymph nodes, at least one of them clinically evident or presence of matted lymph nodes		
	N3c: 2 or more micrometastases or clinically detectable lymph node metastases or presence of matted lymph nodes and in transit, satellite, or microsatellite metastasis		
M	M0	No evidence of lymph node metastasis	
	M1	M1a: distant metastasis in skin, soft tissue (including muscle), and/or nonregional lymph nodes	
		- M1a(0): Normal LDH	
		- M1a(1): Elevated LDH	
		M1b: pulmonary metastasis with/without M1a	
		- M1b(0): Normal LDH	
		- M1b(1): Elevated LDH	
		M1c: distant metastasis in organs other than the CNS with/without M1a and M1b	
		- M1c(0): Normal LDH	
		- M1c(1): Elevated LDH	
M1d: metastasis of the CNS with/without M1a, M1b, or M1c			
- M1d(0): Normal LDH			
- M1d(1): Elevated LDH			

Fig. 4: Estadiamento clínico-patológico (pTNM) do melanoma, AJCC.

Cañueto J, Román-Curto C. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2017

O estadios III define-se como um melanoma com metástases loco-regionais que podem ser ganglionares ou não ganglionares. A forma ganglionar inclui micrometástases clinicamente ocultas presentes num ou em mais gânglios regionais (N1a, N2a ou N3a) ou metástases detetáveis clinicamente, incluindo por imagem, presentes num ou em mais gânglios regionais (N1b, N2b ou N3b). A forma não ganglionar inclui **metástases em trânsito, satélite** ou **microsatélite**¹ (N1c). Contempla-se ainda uma forma mista que inclui metástases em trânsito, satélite e microsatélite com envolvimento ganglionar regional em simultâneo (N2c ou N3c)¹⁸.

¹A AJCC define as **metástases em trânsito** como lesões clinicamente evidentes, cutâneas ou subcutâneas, que distam mais de 2 cm do tumor primário. As **metástases satélite** são lesões cutâneas ou subcutâneas que distam menos de 2 cm da lesão primária, grosseiramente visíveis. As **metástases microsatélite** são metástases microscópicas, cutâneas ou subcutâneas, observadas no exame histológico, descontínuas do tumor primário, não podendo haver fibrose ou inflamação separando os focos (caracterizaria regressão) e sem tamanho ou distância mínimas do tumor primário.

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups									
N Category	T Category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D

Instructions

(1) Select patient's N category at left of chart.
(2) Select patient's T category at top of chart.
(3) Note letter at the intersection of T&N on grid.
(4) Determine patient's AJCC stage using legend.

N/A=Not assigned, please see manual for details.⁴

Legend

A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID

A subclassificação do estadios III em IIIA, IIIB, IIIC e IIID (Fig. 5) foi baseada em critérios do T e do N, que constituem também fatores de prognóstico, incluindo-se:

- Espessura da lesão primária (Índice de Breslow – maior preditor de risco metastático).
- Ulceração da lesão primária.
- Número de gânglios regionais positivos.
- Presença de metástases em trânsito ou lesões satélite/microsatélite (que refletem disseminação linfática)¹⁸.

Fig. 5: Subclassificação do estadiamento III de melanoma, AJCC.

Gershenwal JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017.

Uma nota importante é o facto dos doentes incluídos no estadiamento III constituírem um grupo bastante heterogéneo, onde os subgrupos IIIA, IIIB, IIIC e IIID apresentam curvas de sobrevida específica para melanoma aos 5 e aos 10 anos, e conseqüente prognóstico, muito diferentes entre si (Fig. 6)¹⁸.

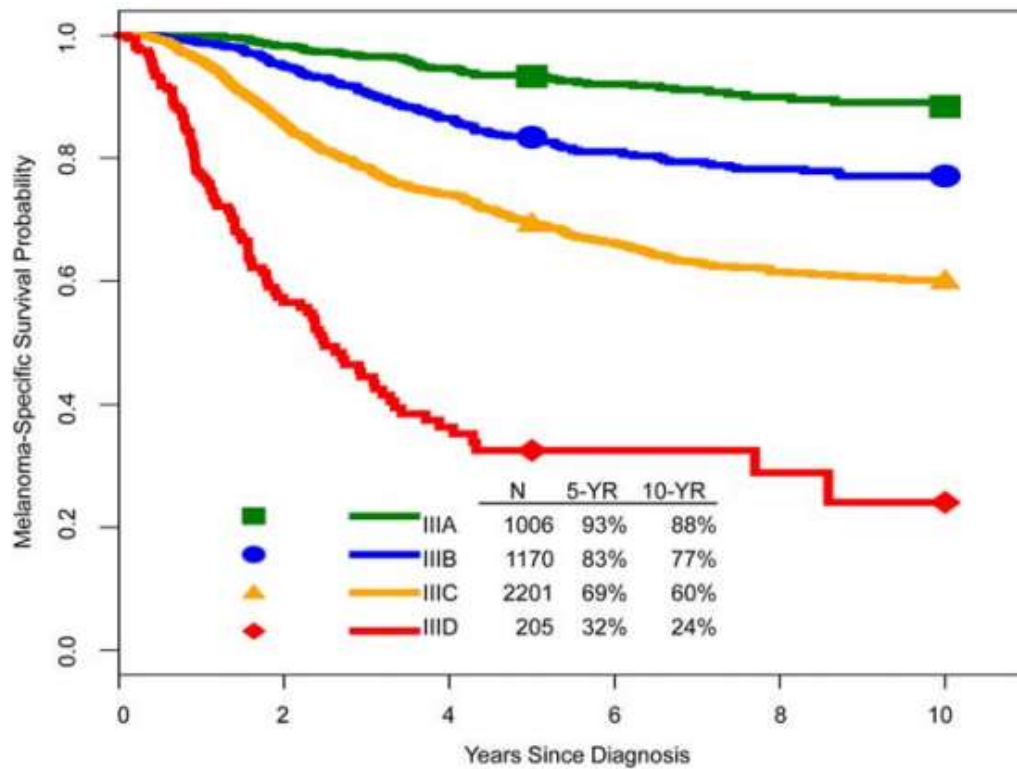


Fig. 6: Curvas de *Kaplan-Meier*, de sobrevida específica para melanoma, de acordo com os subgrupos do estadiamento III, AJCC.

Gershenwal JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017.

Outros fatores de prognóstico a destacar:

- Elevado índice mitótico, doença ganglionar, LDH elevada, presença e local das metástases (associados a risco de doença mais avançada)¹¹.

Metástases em trânsito

A maioria dos doentes são diagnosticados num estadio inicial do melanoma maligno, apresentando um prognóstico favorável. Contudo, cerca de 5-8% dos doentes desenvolvem metástases em trânsito (estadiamento III)^{19,20}.

As metástases em trânsito consistem em depósitos cutâneos e subcutâneos de células tumorais localizadas no trajeto de drenagem do sistema linfático, entre o tumor primário e a cadeia de gânglios linfáticos regional (antes de atingirem estes últimos)^{21,22}.

O desenvolvimento destas metástases resulta, possivelmente, da obstrução da drenagem linfática provocada pelos depósitos de células tumorais, levando, conseqüentemente, a estase e à formação de êmbolos tumorais²³.

Alguns fatores associados a um maior risco de desenvolver metástases em trânsito são, por exemplo, uma maior espessura (>1 mm) do melanoma primário, a presença de ulceração tumoral, invasão linfovascular, envolvimento ganglionar regional e localização do tumor primário nos membros inferiores²¹.

As metástases em trânsito são, assim, uma forma de doença com estadiamento locorregional (III – AJCC), que atinge, frequentemente, os membros inferiores e superiores. A apresentação clínica destas metástases pode variar de 1 a mais de 100 pequenos nódulos subcutâneos²³. O prognóstico deste estadio varia bastante, mas, no seu global, é pobre, pois as metástases em trânsito refletem a disseminação do melanoma ao longo de todo o membro, a partir do tumor inicial até os gânglios regionais, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos que varia entre os 20% e os 60%²¹ e com elevadas taxas de recorrência pós-tratamento e de metástases regionais. Estão associadas a considerável morbidade, devido ao comprometimento funcional relacionado com própria a doença e associado aos efeitos colaterais do tratamento²⁴.

Além disso, esta recorrência/progressão regional normalmente precede o aparecimento de doença sistémica^{22,25}.

Em média, o tempo que decorre entre o diagnóstico do tumor primário e o desenvolvimento de metástases em trânsito é de 15 meses²². O tratamento da doença nesta fase de recorrência/progressão regional é importante, uma vez que cerca de

metade destes doentes permanece em média ainda 2 anos sem evidência de doença sistêmica²⁶.

Tratamento de metástases em trânsito

Os objetivos para o tratamento de metástases em trânsito de melanoma são o controle local ou o tratamento paliativo, sendo estes objetivos determinados, principalmente, pelo (sub)estadio da doença.

Nos casos em que as lesões são localizadas e em pequeno número, a opção mais segura será a remoção cirúrgica do tumor através de uma excisão cirúrgica com margem adequada, sendo potencialmente curativa. Se existir recorrência loco-regional após a cirurgia inicial, pode considerar-se uma segunda excisão cirúrgica¹⁹.

Contudo existem ainda várias abordagens para o tratamento deste tipo de melanoma, podendo ponderar-se outras formas de tratamento, como a utilização de injeções intralesão com *talimogene laherparepvec* (T-VEC), IL-2 ou *Bacille Calmette–Guerin*, a ablação por laser, a quimioterapia, a radioterapia, entre outros^{14,21,27}.

Quando as metástases em trânsito nos membros são irressecáveis cirurgicamente, ou com intervalos curtos de recorrência loco-regional, independentemente de afetarem ou não os gânglios linfáticos ou terem ulceração, é comum utilizar-se a denominação de melanoma localmente avançado (com o estadiamento IIIC da AJCC), que, apesar de não apresentar metástases à distância ou sistêmicas, tem mau prognóstico, com uma sobrevivência global consideravelmente reduzida^{2,19}.

O tratamento deste tipo de metástases, com um elevado número de lesões (habitualmente, superior a 5 lesões) e com curtos intervalos entre o aparecimento de novas lesões, representa um desafio, uma vez que a abordagem cirúrgica convencional não é fácil e os tratamentos de quimioterapia não atingem bons resultados²⁸.

O melanoma neste estadiamento tem uma incidência de 40 a 50% de lesões primárias nos membros, e apresenta uma taxa de resposta significativamente reduzida aos tratamentos de quimioterapia convencional, apenas cerca de 20%²⁹.

Durante muitos anos, a opção terapêutica final para estes casos de melanoma localmente avançado foi a amputação. Assim, é neste contexto que a aplicação do tratamento de Perfusão Isolada de Membro tem demonstrado melhores resultados, permitindo evitar a amputação do membro afetado^{25,30}.

Perfusão Isolada de Membro

Definição

A Perfusão Isolada de Membro (PIM) é uma técnica que permite isolar a circulação regional do membro com doença da circulação sistémica, possibilitando, desse modo, a administração de uma dose de quimioterapia 10 a 25 vezes superior à dose máxima de uma sessão de quimioterapia convencional, e sem os correspondentes efeitos sistémicos colaterais^{4,19,31}.

Esta técnica é essencialmente utilizada em doentes com metástases em trânsito de melanoma ou em sarcomas dos tecidos moles. No entanto, é também eficaz noutras patologias, como o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de células de Merckel³¹.

Objetivos clínicos

A utilização desta técnica em doentes com neoplasias cutâneas tem como principais objetivos clínicos atingir a remissão tumoral, idealmente, a remissão de todas as lesões visíveis traduzindo-se por uma resposta completa, evitar a amputação do membro atingido pela doença, assim como proporcionar uma melhor qualidade de vida aos doentes²⁹

Através do estabelecimento de uma circulação extracorporal oxigenada que mantém o membro isolado da circulação sistémica, a PIM permite a administração de elevadas quantidades de citostático, em doses terapêuticas, que em circulação sistémica seriam letais para o ser humano. Adicionalmente, possibilita o estabelecimento de condições para uma melhor absorção do citostático pelas células cancerígenas³²

Descrição da técnica utilizada no IPO-Lisboa

Nota: As imagens que se seguem neste subtema foram fotografadas pela autora do trabalho e são referentes a uma cirurgia de Perfusão Isolada de Membro realizada em agosto de 2019, numa doente do Dr. Víctor Farricha, com melanoma maligno do pé esquerdo (Fig. 7).



Fig. 7: Metástases em trânsito no pé esquerdo

1. Equipamento e material de circulação extracorporeal (CEC)

O equipamento contém uma bomba de circulação e um permutador de calor, sendo um circuito fechado que recolhe, posteriormente, o sangue venoso contaminado com citostático para um saco de recolha. O material de CEC consiste em: 1) oxigenador de membranas; 2) sistemas de entrada e de saída do circuito, envoltos em papel de estanho de modo a manter adequada a temperatura do sangue no circuito; 3) tubos de PVC (policloreto de polivilina) e silicone que conectam todo o circuito.

A parte posterior do equipamento possui 8 entradas para as 3 sondas de temperatura colocadas no membro inferior (proximal, distal e intramuscular), para as 2 sondas de temperatura destinadas aos membros superiores, para detetores de temperatura no sistema de entrada, no sistema de saída e após a passagem pelo oxigenador de membranas também no sistema de saída.



Fig. 8: Equipamento: bomba de circulação e permutador de calor.



Fig. 9: Sistema de entrada e de saída do circuito, envolto em papel de estanho.



Fig. 10: Oxigenador de membranas



Fig. 11: Saco de recolha do sangue venoso contaminado e oxigenador de membranas.

2. Procedimento

1) Canulação da artéria e veia: Abordagem cirúrgica

A abordagem cirúrgica começa com a linfadenectomia regional³³. Posteriormente faz-se a referência e canulação da artéria e veia principais que, no caso do membro superior são, por norma, a artéria e veia axilares, enquanto no membro inferior poderão ser as ilíacas externas ou, eventualmente, a artéria e veia femorais ou popliteias.

Antes da canulação é importante identificar e clampar possíveis colaterais existentes, de modo a evitar complicações hemorrágicas durante a perfusão.

Em seguida, são clampadas a artéria e a veia, e nelas são inseridas as cânulas, de 10 Fr e de 12 Fr, para a artéria e veia, respetivamente. As cânulas, por sua vez, são conectadas ao circuito extracorporeal, permitindo, assim, isolar a circulação do membro da circulação sistémica.

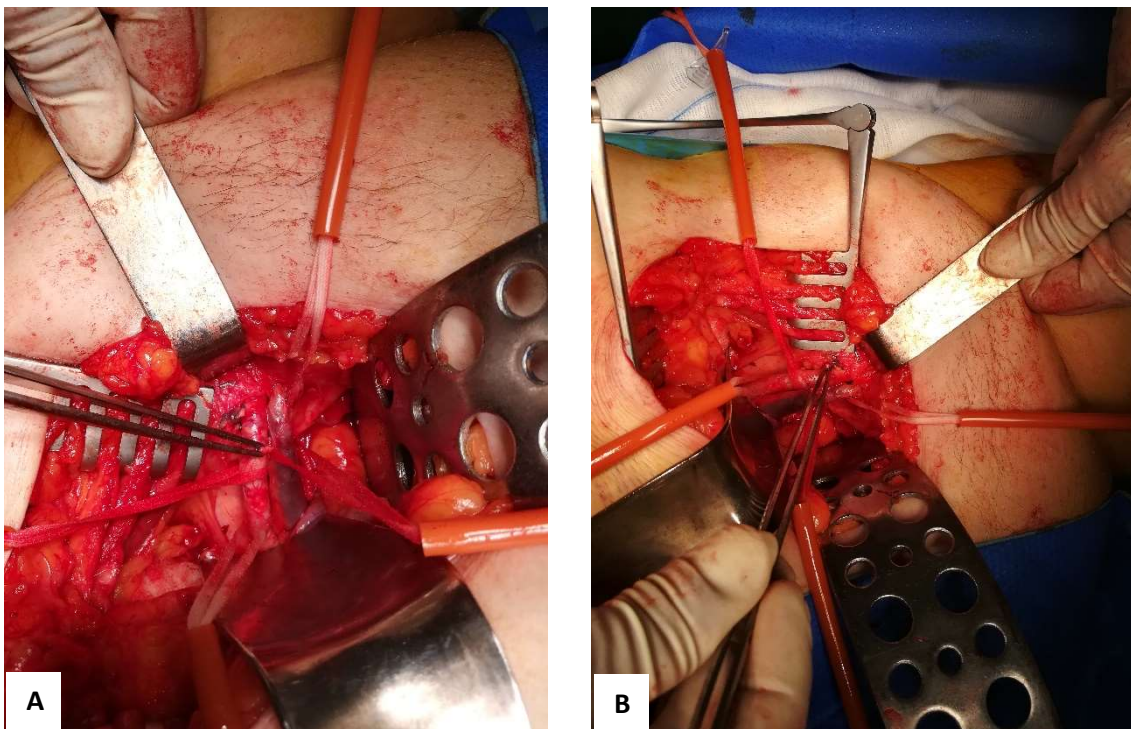


Fig. 12: Referência dos vasos principais (artéria e veia ilíacas externas) e clampagem de vasos colaterais. **A.** A região proximal do membro inferior corresponde à parte inferior da imagem. **B.** A região proximal do membro inferior corresponde à lateral esquerda da imagem



Fig. 13: Preparação do sistema de entrada e de saída do circuito.

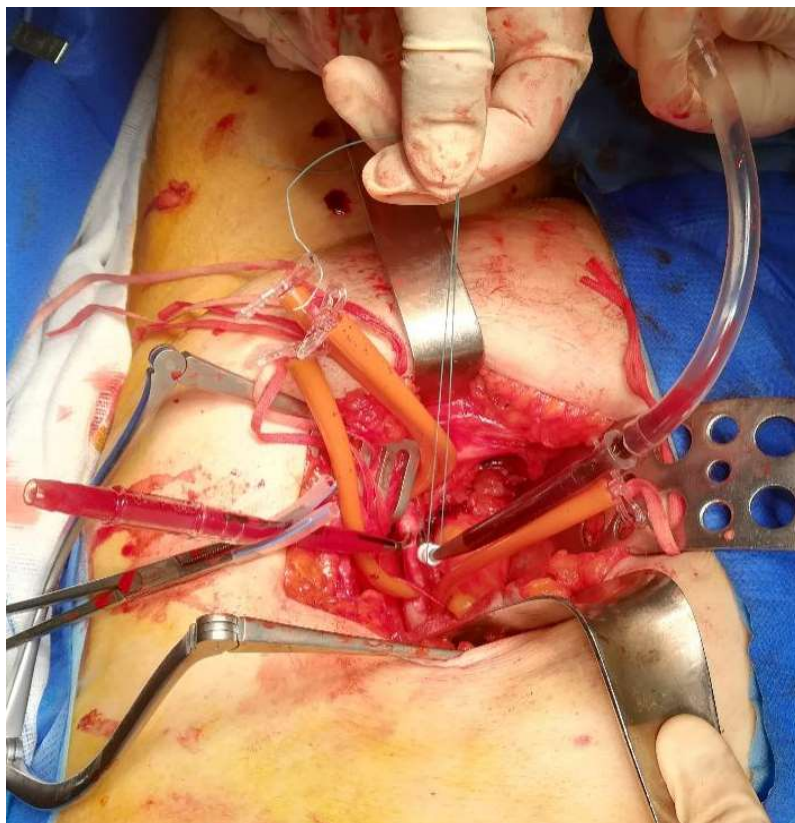


Fig. 14: Canulação da veia íliaca externa.

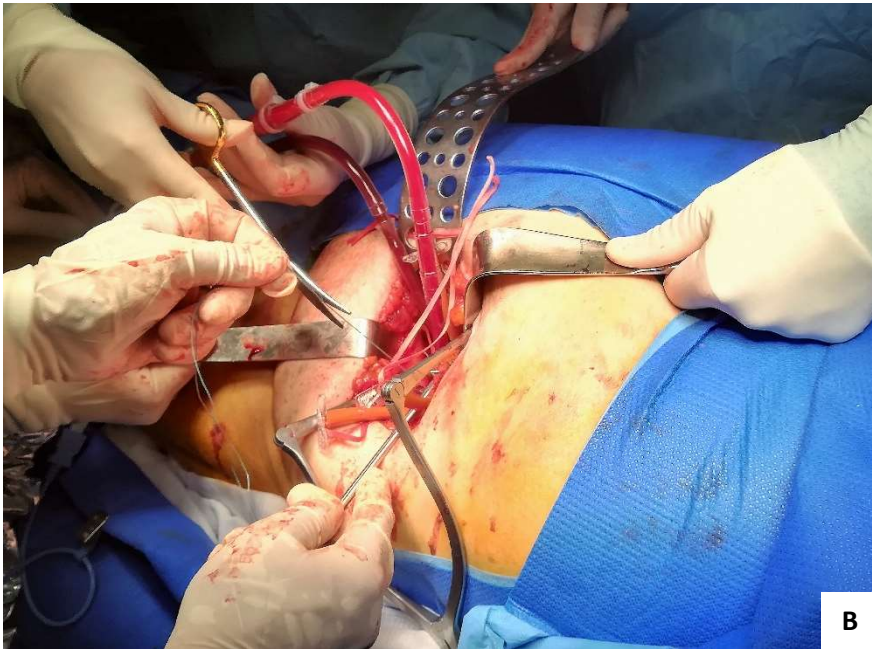
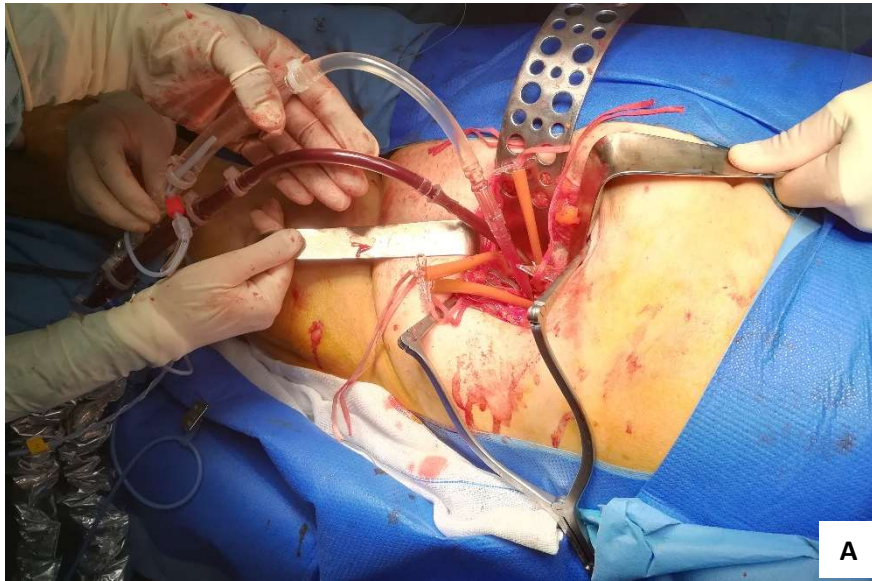


Fig. 15: Entrada em circulação extracorporeal da veia (A) e da artéria (B) ilíacas externas. Equipamento de circulação extracorporeal (C).

2) Indução de hipocoagulação e sensibilização da membrana dos eritrócitos

Após abordagem cirúrgica dos vasos é necessário hipocoagular o sangue do doente, Para tal é administrada heparina sistemicamente (o circuito extracorporal já contém também anticoagulação). As doses elevadas de heparina têm como objetivo diminuir o risco de eventos tromboembólicos. Segundo *Krementz et al.* outro benefício da hipocoagulação seria o efeito anti-metastático através da inibição da adesão das células tumorais às paredes dos vasos, promovendo a sua saída durante a posterior lavagem do membro³².

É também administrado sistemicamente alendronato estanhoso, de modo a estimular a membrana celular dos eritrócitos, promovendo uma melhor captação do radiofármaco que será administrado posteriormente.

3) Aplicação do garrote e entrada em circulação extracorporal (CEC)

Para isolar o membro da circulação sistêmica é feito um garrote com uma banda de Esmarch, colocada na raiz do membro. A fixação da banda poderá ser feita por uma haste de Steinmann ou de Kirchner. Assim, o garrote exerce maior pressão na região posterior do membro, de modo a interromper a circulação colateral sem comprometer o fluxo arterial na artéria femoral ou axial (conforme o membro a ser perfundido) vindo do circuito extracorporal.

Aquando da entrada em circulação extracorporal procura-se estabilizar o retorno venoso e o fluxo arterial com o início do aquecimento e da ventilação artificiais.

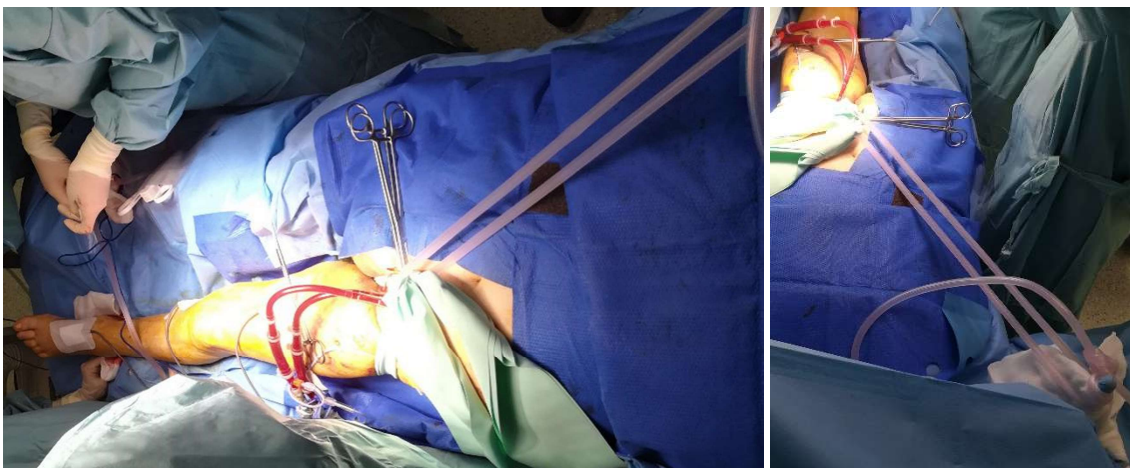


Fig. 16: Aplicação do garrote na raiz do membro em circulação extracorporal.

4) Colocação das sondas de temperatura

As sondas de temperatura são colocadas no membro do doente que vai ser submetido a perfusão, de modo a ser possível monitorizar a sua temperatura. São colocadas 2 sondas subcutâneas, uma proximal e outra distal relativamente à origem do membro, e 1 sonda intramuscular que, no caso do membro inferior, é colocada no músculo femoral.



Fig. 17: Entradas dos termómetros, na parte posterior do equipamento.

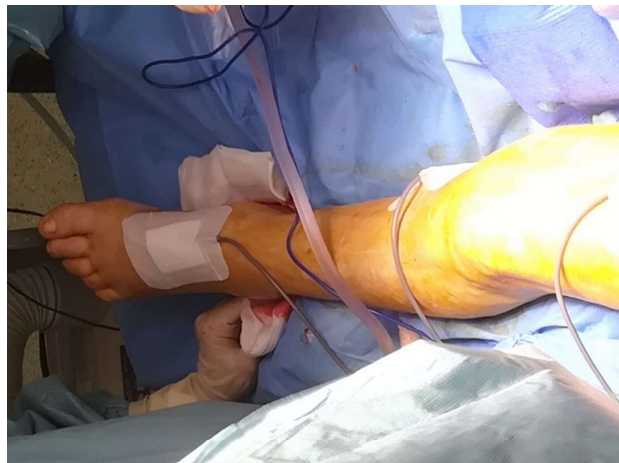


Fig. 18: 3 sondas de temperatura no membro inferior.

5) Isolamento térmico do membro

Para se realizar o isolamento térmico do membro, este é revestido com papel de estanho e colocado sobre um colchão térmico.



Fig. 19: Revestimento do membro com papel de estanho, colocado sobre o colchão térmico.

6) Aquecimento e oxigenação



Fig. 20: Ecrã do equipamento para monitorização dos valores de temperatura no membro e no sistema, do fluxo sanguíneo e do tempo de perfusão.

Após entrada em CEC, a termorregulação da água que circula no oxigenador e a ventilação na membrana do oxigenador devem ser ajustadas, de modo a que se possam atingir valores de temperatura no membro de 39,5 a 40°C (hipertermia moderada) e valores de PaO₂ arterial estáveis (400-500 mmHg), condições que devem estar garantidas aquando da administração do citostático.

7) Administração de Tecnecium 99 para monitorização da fuga

Para monitorizar eventuais fugas do circuito extracorporeal para a circulação sistémica, foi, previamente, colocada uma gama câmara sobre a região precordial do doente, que permite ler a concentração de determinado radiofármaco. Para tal, é administrado, já em CEC, Tecnecium 99 no circuito extracorporeal. A leitura é feita a cada 60 segundos e consiste na quantificação do número de fótons emitidos pelo radiofármaco em circulação, tendo já em conta o decaimento radioativo natural do fármaco e o seu tempo de semi-vida. Esta leitura traduz-se num gráfico, com registos de 3 em 3 segundos. O número de fótons lidos na gama-câmara não deve ultrapassar um determinado limite, a partir do qual o risco de complicações sistémicas devido à dose elevada de citostático pode comprometer o sucesso do procedimento. No caso desse limite ser ultrapassado, o procedimento deve ser revisto (nomeadamente, apertar mais o garrote, procurar por colaterais não clampados, diminuir a pressão arterial na bomba ou aumentar a pressão arterial do doente).

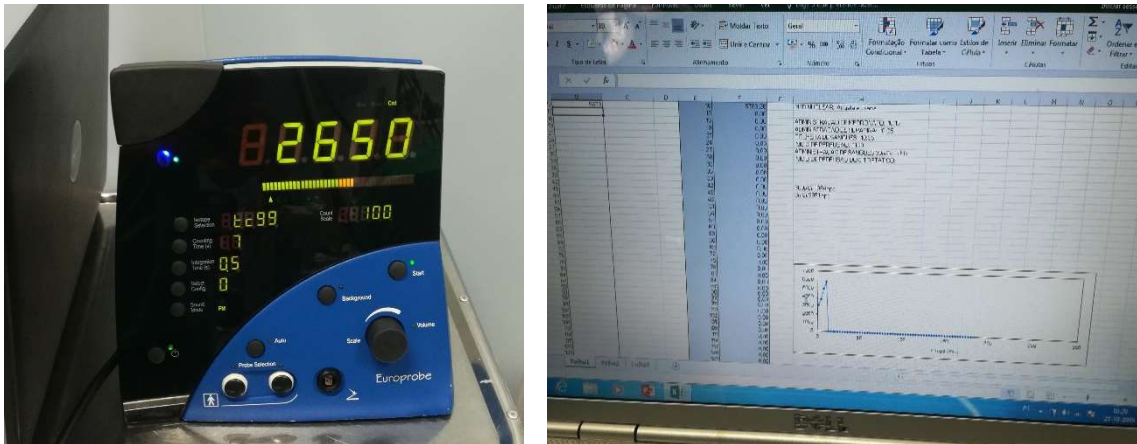


Fig. 21: Leitura do decaimento radioativo do radiofármaco e respetiva tradução no gráfico.

8) Perfusão do(s) citostático(s)

Decorrido o tempo necessário para que se reúnam as condições de segurança em termos de fugas, de temperatura e de PaO₂ ideias, é então administrado o citostático no circuito extracorporeal.

Quando é apenas utilizado o Melphalan, a perfusão do mesmo ocorre durante 60 min. Se for utilizado TNF- α em associação com Melphalan, primeiro é introduzido o TNF- α em bólus, seguido da administração do Melphalan, que fica em circulação simultânea com o TNF- α durante 60 min.



Fig. 22: Administração do citostático.



Fig. 23: Oxigenação do sangue venoso.

9) Lavagem do membro

Após a perfusão do(s) citostático(s), através da cânula venosa é retirado o sangue para um saco de recolha e o soro de lavagem (lactato) é introduzido pela cânula arterial.

Durante a lavagem pode ser feita uma drenagem muscular, massajando o membro perfundido da extremidade distal para a proximal, contribuindo para que o sangue com citostático saia dos músculos para a circulação venosa e respetivo saco de recolha.

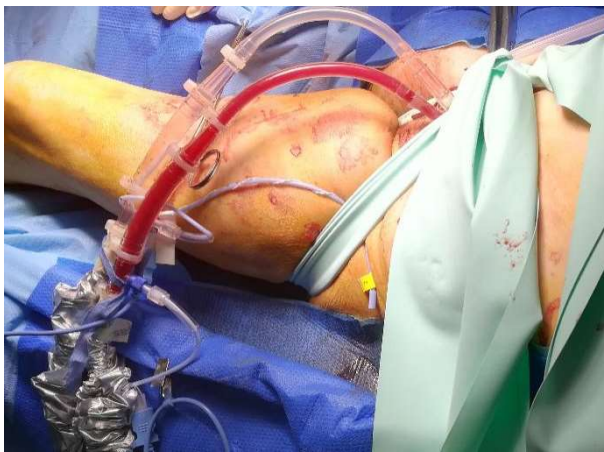


Fig. 24: Lavagem do membro com soro através da cânula arterial.



Fig. 25: Massagem do membro no sentido distal para proximal.



Fig. 26: Recolha do sangue contaminado para o saco de recolha.

10) Restabelecimento da circulação sistêmica no membro

Após a lavagem do membro realiza-se a desclampagem e sutura da artéria e da veia, assim como o alívio do garrote, de modo a restabelecer a circulação sistêmica. Posto isto, o membro volta a ser irrigado pelo sangue que se encontrava em circulação no restante organismo, podendo ou não ser necessário adicionar concentrado eritrocitário.



Fig. 27: Remoção das cânulas.



Fig. 28: Colocação do dreno.

Nota histórica e evolução da técnica

A técnica cirúrgica foi inspirada numa outra técnica desenvolvida para o tratamento cirúrgico de defeitos cardíacos ou dos grandes vasos, onde, através de um aparelho cardiopulmonar externo, era possível criar uma circulação extracorporal³⁴.

Em 1956 foram realizados vários estudos experimentais, no laboratório do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Tulane, com bons resultados, que demonstraram ser possível isolar, da circulação sistémica, várias áreas anatómicas, tais como, membros, intestino, fígado, pélvis e pulmões, sendo perfundidas com citostáticos em concentrações elevadas, durante cerca de 30 minutos³⁴.

O primeiro caso clínico submetido a PIM ocorreu em junho de 1957, num indivíduo do sexo masculino, de 76 anos, admitido no *New Orleans Charity Hospital*, com diagnóstico de melanoma maligno metastizado do membro inferior esquerdo, que, após excisão do tumor primário e de gânglios regionais afetados, teve recidiva de metástases regionais irrissecáveis cirurgicamente. A amputação seria a sua única opção, não sendo, contudo, um bom candidato devido à sua idade e extensão das lesões. Foi, assim, realizada PIM no membro afetado e o doente teve uma resposta completa, preservando o membro anteriormente afetado e com falecimento por outras causas, 16 anos depois, aos 92 anos³².

Em abril de 1958 foi, pela primeira vez, apresentada à comunidade científica, a Perfusão Isolada de Membro para o tratamento de metástases em trânsito das extremidades, por Creech, Krementz e outros investigadores da Faculdade de Medicina de Tulane e do *Charity Hospital* de New Orleans, incluindo os resultados do estudo de 24 doentes com tumores em estádio avançado³².

Em Portugal, a PIM foi implementada em 1990, no IPOFG-Porto, tendo sido incorporada na prática clínica do IPOFG-Lisboa em 1993.

Após mais de 50 anos de experiência internacional, os resultados de diversos estudos da PIM continuam a ser favoráveis. Contudo, a inexistência de protocolos *standard* e de homogeneidade em parâmetros importantes, tais como, a temperatura do perfusato, o tempo de perfusão, o tipo e a combinação de citostáticos e outros detalhes técnicos, torna os estudos metodologicamente heterogéneos, sem populações controlo

apropriadas, e explica as diferenças significativas nas taxas de sucesso, sendo a literatura produzida difícil de comparar. Ainda assim, existe unanimidade entre os autores que abordam a história da PIM relativamente à técnica cirúrgica, sendo este o parâmetro que se manteve mais estável nos diferentes protocolos ao longo de vários anos^{30,35}.

Desde a introdução da PIM na prática clínica, têm sido propostas diversas modificações de modo a melhorar a resposta tumoral³⁶. Os principais fatores responsáveis pelas diferentes metodologias dos estudos, que dificultaram até agora a realização de revisões sistemáticas e de meta-análises, são as diferenças nos subtipos e estadiamento prévio do tumor, as diferentes combinações de citostáticos e a diversidade de regimes de temperatura³⁰.

Indicações clínicas para aplicação da PIM

Esta técnica pode ser considerada em doentes com lesões nas extremidades com uma elevada carga tumoral ou rapidamente recorrentes, ou cirurgicamente irressecáveis devido, por exemplo, ao seu envolvimento neurovascular³⁰.

Atualmente a PIM é realizada, essencialmente, em três contextos: 1) adjuvante - no tratamento definitivo de metástases em trânsito em tumores primários ou recorrentes irressecáveis; 2) neoadjuvante - para converter lesões avançadas irressecáveis em lesões operáveis; 3) paliativo - de metástases em trânsito, permitindo manter o membro funcional apesar da metastização sistémica^{29,35-37}.

A maioria dos centros aplica a PIM em doentes com estadiamento clínico loco-regional (III), incluindo o IPOFG-Lisboa. Contudo, existem também alguns centros em que a PIM é aplicada em doentes com recorrência local (II), e noutros com doença já em metastização sistémica (IV)²⁹.

Por fim, a PIM é também importante no controlo locorregional de sarcomas das extremidades e em situações mais raras de carcinoma das células de Merkel, carcinoma de células pavimentosas e leiomiiossarcomas cutâneos²⁰.

Tipos de citostáticos e combinações

O citostático mais antigo e mais utilizado, devido à sua eficácia e perfil de toxicidade regional favorável, é o *Melphalan* (mostarda de L-fenilalanina), um agente alquilante que interfere na síntese do DNA²⁸.

A utilização do *Melphalan* em regime de monoterapia tem sido o tratamento *standard*, com registo de taxas de resposta completa global na ordem dos 50%. No entanto, as taxas de resposta são, geralmente, mais pobres no contexto de metástases em trânsito volumosas²⁵.

É normalmente usado na dosagem de 10 mg/L para o membro inferior e de 13 mg/L na perfusão do membro superior^{33,36}.

No sentido de melhorar a resposta na PIM, testaram-se, ao longo dos anos, outros citostáticos além do *Melphalan*, nomeadamente, fármacos comumente utilizados sistemicamente no tratamento do melanoma metastizado, como a Dacarbazina e a Cisplatina. Nenhum destes fármacos estudados, em regime de monoterapia ou em esquemas combinados, suplantaram os resultados atingidos com o *Melphalan* em monoterapia³⁶.

Em 1988, ocorreu, segundo alguns autores, a maior revolução nos resultados da PIM com a introdução do Fator-alfa de Necrose Tumoral (TNF- α), por Lejeune e Lienard do Instituto *Jules Bordet*, em Bruxelas^{25,32,36}. Diversos estudos revelaram que o TNF- α apresenta um duplo mecanismo de ação: efeitos citotóxicos diretos nas células tumorais e efeitos na vascularização imatura do tumor, induzindo danos na microvasculatura através da perda de coesão endotelial e causando um estado pró-coagulante com posterior trombose microvascular e necrose^{31,36}. Os efeitos citotóxicos do TNF- α são potenciados por um ambiente hipertérmico e pela adição de fármacos alquilantes³⁶. *Grunhagen et al.* demonstraram que a hipertermia verdadeira (42-43°C), apesar de resultar num aumento ligeiro das taxas de resposta, está associada a danos severos nos tecidos saudáveis, podendo levar, inclusive, à amputação do membro. Contudo, a hipertermia moderada parece ser essencial para obter uma resposta ótima com mínima toxicidade³⁶.

Vários estudos reportam melhores resultados nas taxas de resposta com o tratamento combinado de Melphalan + TNF- α em comparação com a perfusão de Melphalan de forma isolada^{25,36}, permitindo um aumento da taxa de resposta completa para 59-90% (Fig. 29) e uma taxa de resposta global (resposta completa + resposta parcial) para 95-100%^{33,36}.

TNF- α -Based ILPs			
Authors	No. of patients	ILP regimen	CR(%)
Liénard <i>et al.</i> , 1992 ¹⁹	29	Melphalan/IFN/TNF- α	90
Liénard <i>et al.</i> , 1994 ²⁰	53	Melphalan/IFN/TNF- α	90
Vaglini <i>et al.</i> , 1994 ²¹	12	Melphalan/IFN/TNF- α	53
	10	Melphalan/low-dose TNF- α	70
Fraker <i>et al.</i> , 1996 ²²	26	Melphalan/TNF- α 4 mg	76
	11	Melphalan/TNF- α 6 mg	36
Liénard <i>et al.</i> , 1999 ²³	31	Melphalan/IFN/TNF- α	78
	33	Melphalan/TNF- α	69
Grunhagen <i>et al.</i> , 2004 ²⁸	100	Melphalan/TNF- α	69
Noorda <i>et al.</i> , 2004 ²⁴	90	Melphalan/TNF- α	59
Rossi <i>et al.</i> , 2004 ¹⁸	20	Melphalan/TNF- α	70

Fig. 29: Registo de diversos estudos sobre as taxas de resposta completa após PIM com Melphalan + TNF- α . Ponte P, Farricha V, Casaca R, Weinholtz J. B. Isolated limb perfusion for melanoma in-transit metastases: A single center experience. *Ski Cancer*. 2009.

Quatro centros europeus mostraram que a adição do TNF- α ao esquema da PIM, independentemente do número de lesões ou do tamanho das mesmas, aumentava a taxa de resposta completa para 91%³⁶. Contudo, estes resultados não foram consistentemente reprodutíveis e outros estudos como o realizado pela *American College of Surgeons Oncology Group Z0020* não encontraram diferenças significativas entre a utilização do esquema combinado Melphalan + TNF- α e o Malphalan isolado. Adicionalmente, a utilização de TNF- α aumentou a

toxicidade do tratamento, com o surgimento de eventos cardiovasculares, incluindo taquicardia, hipotensão, diminuição da resistência vascular sistémica e disfunção hepática^{21,36}.

Ainda neste estudo, os únicos resultados significativos ocorreram num subgrupo de doentes com lesões de melanoma volumosas, onde as taxas de resposta completa foram de 58% nos doentes tratados com Melphalan + TNF- α em comparação com 19% para a PIM com apenas Melphalan. Estes resultados foram também apoiados por *Rossi et al.*

Assim, conclui-se que a adição do TNF- α traz benefícios essencialmente ao nível do melanoma com metástases em trânsito volumosas (lesões sarcoma-like, de grandes dimensões), pela destruição da vascularização associada^{30,31,36}. Nas lesões mais volumosas, a absorção do Melphalan é bastante lenta, podendo ser melhorada com a adição do TNF- α ao tratamento²⁵.

No IPOFG-Lisboa, o TNF- α foi introduzido logo desde o início da implementação da técnica, em 1993, sendo, especialmente, utilizado (em associação com o Melphalan) em situações de melanomas com grande carga tumoral, em casos de reperfusão (2^a ou 3^a PIM), ou em doentes não-melanoma.

A dose de TNF- α , normalmente, utilizada é de 1 ou 2 mg³³, tal como no IPO de Lisboa (1 mg).

Com a introdução do TNF- α , devido à potencial gravidade da toxicidade sistémica, surgiu a necessidade de melhorar a monitorização das fugas, passando de um sistema de medição demorado e exaustivo que comparava, *a posteriori*, amostras sanguíneas colhidas simultaneamente nos dois sistemas (extracorporal e sistémico) em sucessivos intervalos de tempo após a administração de sangue marcado com *Tecnecium 99*, para um sistema de monitorização em tempo real, utilizando uma gama-câmara sobre a região precordial do doente que quantifica automaticamente os fotões resultantes do decaimento radioativo do *Tecnecium 99*. Esta alteração permitiu tornar o procedimento bastante mais seguro²³.

Alterações nos regimes de temperatura

Quando a PIM entrou na prática clínica, e nos seus primeiros anos, o regime de temperatura utilizado foi a normotermia^{32,34}.

Em 1967, Caveliere iniciou as primeiras perfusões em hipertermia (40° C) e em 1969, Stehlin introduziu a hipertermia, com uma temperatura do perfusato até 46,1° C. Estas alterações resultaram no aumento da resposta tumoral, mas também com um aumento da taxa de complicações^{28,38}.

A temperatura do tecido perfundido é importante por várias razões. Por um lado, a pele deve estar morna para prevenir a vasoconstrição cutânea e subcutânea, e a aplicação de um colchão de água quente pode melhorar a distribuição local do citostático, assim como a sua absorção pelas células tumorais, especialmente em metástases em trânsito superficiais, sendo duas vezes superior a temperaturas de 39,5° C em comparação com 37,8° C. Por outro lado, sabe-se que as células tumorais têm uma sensibilidade

idiossincrática ao calor, e a hipertremia altera o fluxo da vascularização tumoral e permeabilidade celular³⁶.

Contudo a hipertremia, nomeadamente temperaturas superiores a 40° C, também está associada ao aumento da toxicidade local, com sinais típicos, como, desconforto, eritema e edema. Nalguns casos mais severos pode ocorrer perda temporária das unhas e cabelo, flictenas, nevralgia, rabdomiólise, síndrome compartimental, e, em última análise, a amputação do membro perfundido²⁸.

Desde então a discussão tem-se centrado em qual o grau de temperatura que proporciona uma maior eficácia do citostático com uma menor toxicidade regional²⁸.

Um estudo realizado por *Katsarelis et al.* em 2018, comparou tempos de perfusão de 60 min com outros de 90 e 120 min, todos em contexto de hipertermia moderada (39-40° C), verificando um aumento da taxa de resposta para maiores tempos de perfusão. No entanto, um aumento da temperatura para 41-41,5° C (hipertermia verdadeira) não aumentou a taxa de resposta. Poderão existir diversos fatores que influenciem as diferentes respostas verificadas. Contudo, há também que ter em conta a importância, previamente demonstrada, que determinados fatores imunológicos têm para a resposta após PIM, e que a hipertermia verdadeira poderá não ser eficaz para ativar o sistema imune. Assim, dado o compromisso entre a taxa de resposta e a toxicidade, a hipertremia moderada (39-40° C) é temperatura dos tecidos utilizada por vários centros, inclusive pelo IPOFG-Lisboa^{28,36}.

Avaliação da efetividade da técnica

A avaliação da efetividade desta terapêutica tem sido realizada de forma relativamente semelhante pelos centros e equipas que publicam estudos sobre os seus resultados, sendo as variáveis analisadas referentes ao pós-operatório imediato e ao período de *follow-up*. De salientar, no entanto, que os resultados são também dependentes de outras variáveis, relativas quer ao estado prévio dos doentes antes da PIM, quer às características da própria técnica^{27,36,38}.

Toxicidades regional e sistémica

Após a realização da PIM, as toxicidades regional e sistémica devem-se, essencialmente, ao citostático residual que permanece na vascularização do membro e que é distribuído, posteriormente, pela circulação sistémica, podendo ser absorvido por tecidos saudáveis, tanto a nível regional como sistémico^{28,30}.

Assim, a toxicidade pós-PIM deve ser avaliada tanto a nível regional como sistémico.

A escala mais utilizada na avaliação da toxicidade regional no membro é a de Wieberdinck, de 1982, que considera 5 níveis de toxicidade, avaliados visualmente^{33,39}:

I - Sem reação.

II - Eritema e/ou edema ligeiro. (toxicidade ligeira)

III - Eritema e/ou edema considerável, com flictenas, ligeira redução da mobilidade. (toxicidade moderada)

IV - Epidermólise extensa e/ou dano de tecidos profundos, distúrbios funcionais importantes, síndrome compartimental. (toxicidade grave)

V - Reação que pode implicar a amputação. (toxicidade extrema)

Moreno-Ramirez publicou, em 2010, uma revisão sistemática, onde foram avaliados 22 estudos internacionais, com um total de 2 018 PIMs, tendo sido estudada a toxicidade regional pós-PIM em 15 desses estudos (1 483 PIMs), com os seguintes resultados³⁰:

6,72% dos doentes não apresentaram reação;

73,53% dos doentes atingiram o grau II;

17,10% atingiram o grau III;

2% atingiram o grau IV;

0,65% atingiram o grau V, com amputação do membro tratado (8 amputações de um total de 1223 PIMs).

Recentemente, *Katsarelias et. al* publicaram, em 2018, uma análise retrospectiva de 284 doentes submetidos a PIM, entre 1986 e 2017, no seu centro hospitalar na Suécia. A toxicidade regional foi avaliada em 270 doentes, sendo que a sua maioria apresentou toxicidade ligeira (62,6% grau II), e uma minoria de doentes atingiram toxicidade grave a extrema (8,1% grau IV e 0,4% grau V)²⁸.

No IPOFG-Lisboa, num estudo retrospectivo publicado em 2009, com uma amostra de 102 PIMs realizadas, entre 1993 e 2003, em 87 doentes com metástases em trânsito nos membros, foi analisada a toxicidade regional da técnica, com os seguintes resultados³³:

46,1% dos doentes não apresentaram reação.

39,2% atingiram o grau II.

13,7% atingiram o grau III.

Não se registaram doentes com toxicidades de grau IV ou V.

Também não se encontraram diferenças significativas na toxicidade regional entre a PIM-M (apenas melphalan) e a PIM-TM (melphalan + TNF- α)³³

Relativamente à toxicidade sistémica, esta está diretamente relacionada com a fuga de citostático para a circulação sistémica^{33,36}. A escala de avaliação da Organização Mundial de Saúde (OMS) é a mais utilizada para avaliar os efeitos em órgãos e sistemas devido ao citostático remanescente na circulação, destacando-se uma avaliação dos sistemas respiratório, cardiovascular, hematológico, renal, gastrointestinal e neurológico (Fig. 30). A depressão medular é a principal manifestação dessa toxicidade a nível sistémico, que se revela, geralmente, por anemia, associada ou não a leucopenia e trombocitopenia^{30,33}. Também podem ocorrer algumas alterações gastrointestinais, tais como diarreia, náuseas e vómitos³⁰.

TABLE 1 RECOMMENDATIONS FOR GRADING OF ACUTE AND SUBACUTE TOXIC EFFECTS (concluded)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neurotoxicity					
State of consciousness	Alert	Transient lethargy	Somnolence <50% of waking hours	Somnolence >50% of waking hours	Coma
Peripheral	None	Paraesthesias and/or decreased tendon reflexes	Severe paraesthesias and/or mild weakness	Intolerable paraesthesias and/or marked motor loss	Paralysis
Constipation ^b	None	Mild	Moderate	Abdominal distention	Distention and vomiting
Pain ^c	None	Mild	Moderate	Severe	Intractable
Pulmonary					
	No change	Mild symptoms	Exertional dyspnoea	Dyspnoea at rest	Complete bed rest required
Fever with drug	None	Fever <38 °C	Fever 38 °C - 40 °C	Fever >40 °C	Fever with hypotension
Allergic					
	No change	Oedema	Bronchospasm; no parenteral therapy needed	Bronchospasm; parenteral therapy required	Anaphylaxis
Cutaneous					
	No change	Erythema	Dry desquamation, vesiculation, pruritus	Moist desquamation, ulceration	Exfoliative dermatitis; necrosis requiring surgical intervention
Hair					
	No change	Minimal hair loss	Moderate, patchy alopecia	Complete alopecia, but reversible	Non-reversible alopecia
Infection (specify site)					
	None	Minor infection	Moderate infection	Major infection	Major infection with hypotension
Cardiac					
Rhythm	No change	Sinus tachycardia, >110 at rest	Unifocal PVC, atrial arrhythmia	Multifocal PVC	Ventricular tachycardia
Function	No change	Asymptomatic, but abnormal cardiac sign	Transient symptomatic dysfunction; no therapy required	Symptomatic dysfunction responsive to therapy	Symptomatic dysfunction non-responsive to therapy
Pericarditis	No change	Asymptomatic effusion	Symptomatic; no tap required	Tamponade; tap required	Tamponade; surgery required
Haematological (Adults)					
Haemoglobin	{ ≥ 11.0g/100ml ≥ 110 g/l ≥ 6.8 mmol/l	9.5 - 10.9g/100ml 95 - 109 g/l 5.6 - 6.7 mmol/l	2.6 - 5 x N ^a 2.6 - 5 x N ^a 2.6 - 5 x N ^a	5.1 - 10 x N ^a 5.1 - 10 x N ^a 5.1 - 10 x N ^a	>10 x N ^a >10 x N ^a >10 x N ^a
Leucocytes (1000/mm ³)	≥ 4.0	3.0 - 3.9	Erythema, ulcers; can eat solids	Ulcers; requires liquid diet only	Alimentation not possible
Granulocytes (1000/mm ³)	≥ 2.0	1.5 - 1.9	Transient vomiting	Vomiting requiring therapy	Intractable vomiting
Platelets (1000/mm ³)	> 100	75 - 99	Tolerable, but >2 days	Intolerable, requiring therapy	Haemorrhagic dehydration
Haemorrhage	None	Petechiae			
Gastrointestinal					
Bilirubin	≤ 1.25 x N ^a	1.26 - 2.5 x N ^a	2.6 - 5 x N ^a	5.1 - 10 x N ^a	>10 x N ^a
Transaminases (SGOT/SGPT)	≤ 1.25 x N ^a	1.26 - 2.5 x N ^a	2.6 - 5 x N ^a	5.1 - 10 x N ^a	>10 x N ^a
Alkaline phosphatase	≤ 1.25 x N ^a	1.26 - 2.5 x N ^a	2.6 - 5 x N ^a	5.1 - 10 x N ^a	>10 x N ^a
Oral	No change	Soreness/erythema	Erythema, ulcers; can eat solids	Ulcers; requires liquid diet only	Alimentation not possible
Nausea/vomiting	None	Nausea	Transient vomiting	Vomiting requiring therapy	Intractable vomiting
Diarrhoea	None	Transient, < 2 days	Tolerable, but >2 days	Intolerable, requiring therapy	Haemorrhagic dehydration
Renal					
Blood urea nitrogen or Blood urea creatinine	≤ 1.25 x N ^a	1.26 - 2.5 x N ^a	2.6 - 5 x N ^a	5 - 10 x N ^a	>10 x N ^a
Proteinuria	No change	{ 1+ <0.3 g% <3 g/l	2 - 3+ 0.3 - 1.0 g% <3 - 10 g/l	4+ >1.0 g% >10 g/l	Nephrotic syndrome
Haematuria	No change	Microscopic	Gross	Gross + clots	Obstructive uropathy

Fig. 30: Escala da Organização Mundial de Saúde para avaliação de toxicidade sistémica. Hunter RD. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Vol 38. Geneva; 1980. doi:10.1080/09553008014551861

A escala da OMS para toxicidade sistêmica faz uma avaliação por sistemas de órgão, de acordo com 5 níveis de gravidade⁴⁰:

0 - sem reação

I e II - toxicidade leve

III - toxicidade moderada

IV - toxicidade grave

Nos estudos publicados, as informações sobre esta variável são escassas, pois um dado acontecimento adverso, como a morte de um doente por falência de órgão(s), pode ser multifatorial e não é fácil determinar se terá resultado diretamente da toxicidade da PIM sobre determinado sistema ou da falência desse sistema devido a co-morbilidades pré-existentes ou complicações não previstas.

Contudo, a incidência de complicações relacionadas com a PIM tem diminuído nas últimas décadas à medida que se evolui nos conhecimentos sobre a técnica e na monitorização da percentagem de fugas, que tem diminuído para valores quase insignificantes³⁰.

Variáveis específicas de efetividade

Deve ser feito o *follow-up* do doente, com avaliações periódicas, nomeadamente, entre a 4ª e a 8ª semana pós-PIM, cerca de 3 meses depois, e com uma vigilância trimestral durante o primeiro ano³¹.

A maioria dos estudos que avaliam a efetividade da técnica, realizam-no essencialmente, segundo quatro parâmetros: tipo de resposta clínica, tempo de sobrevida, tempo para progressão da doença e taxa de amputação ou de amputações evitadas^{25,28,31}.

1) Tipo de resposta clínica

Por ser uma escala mais simples, de avaliação de acordo com a doença mensurável, a resposta clínica à terapêutica é avaliada essencialmente segundo a escala da OMS, de 1979. Nesta escala são tidos em conta 4 níveis de avaliação visual macrosópica^{15,20,33,40}:

- Resposta completa (RC) – desaparecimento total da doença visível.

- Resposta parcial (RP) – redução igual ou superior a 50% da dimensão das lesões, sem aparecimento de novas.
- Sem resposta (SR) – redução inferior a 50% da dimensão das lesões.
- Progressão da doença (PD) – aumento igual ou superior a 25%.

A PIM tem demonstrado melhores resultados neste parâmetro, em termos estatísticos, nomeadamente, desde a introdução do TNF- α , em associação com o Melphalan, permitindo taxas de resposta global (RC + RP) entre os 60 e os 100%, resultados estes bastante superiores às taxas de resposta de uma sessão de quimioterapia convencional, que ronda os 20%²⁹.

Esta informação é também validada pelos resultados da revisão sistemática de Moreno-Ramirez, cuja taxa de resposta global foi de 90,35%, com um intervalo entre 64% e 100%, e a taxa de RC foi de 58,2%, com um intervalo entre 25% e 89%³⁰.

O estudo de Katsarelias, em 2018, também apresentou resultados satisfatórios com uma taxa de resposta global de 83% e de RC de 59%²⁸.

No estudo realizado no IPOFG-Lisboa, a PIM realizada sob hipertermia moderada permitiu 63,7% de RCs, 28,4% de RPs e 7,8% de SRs, o que corresponde a uma taxa de resposta global de bastante positiva de 92%. A repetição da PIM no mesmo doente não mostrou diferenças significativas na taxa de RC em relação à 1ª PIM, assim, como, surpreendentemente, não foi detetado aumento da toxicidade com a repetição do procedimento³³.

2) Tempo de sobrevida

O tempo de sobrevida consiste no período de tempo entre a data de realização da PIM e a morte do doente, quantificado em meses^{28,31,41}.

A revisão sistemática de Moreno-Ramirez documenta 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 meses³⁰. Katsarelias reportou resultados bastante semelhantes²⁸.

Como referido anteriormente, um dos preditores de prognóstico com maior importância na sobrevida é o estadiamento da doença. Doentes que realizaram a PIM numa fase mais precoce da doença têm, globalmente, um tempo de sobrevida mais elevado².

Verificaram-se resultados semelhantes no estudo realizado no IPOFG-Lisboa, com uma média de sobrevida global de 39,3 meses e uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 31,8%. Apesar de existirem doentes com *follow-up* longos, a taxa de sobrevivência depois dos 5 anos é baixa²

Contudo, de acordo com o estudo do IPOFG-Lisboa, o alcance de uma RC com a PIM permitiu uma média de sobrevida global de 51 meses, consideravelmente superior à média de 24,3 meses de quando apenas ocorre RP. Verificou-se que a sobrevida global também foi afetada pela evolução da doença, havendo um decréscimo da mesma com a progressão local ou sistémica da doença (48,5 e 17,6 meses, respetivamente) em comparação com os doentes que não têm recorrências (88,1 meses). De referir que apenas a evolução da doença manteve o seu valor prognóstico na sobrevida global do doente³³. Assim, conclui-se que a PIM não tem impacto no tempo de sobrevida dos doentes.

Os fatores de prognóstico negativos para o tempo de sobrevida incluem, por sua vez, a idade, a presença de metástases ganglionares, massas tumorais volumosas, PIMs do membro superior, perfusões de tempo prolongado (120 min) com hipertermia verdadeira (41-41,5° C), e o não atingimento de resposta completa²⁸.

3) Tempo para progressão da doença

O tempo para progressão da doença consiste no período entre a realização da PIM e a recorrência da doença (devido a recidiva nos casos em que houve resposta completa, ou devido ao aumento ou aparecimento de novas lesões, metástases locorregionais ou sistémicas, nos casos em que houve resposta parcial), quantificado em meses^{30,31}.

A revisão sistemática de Moreno-Ramirez avaliou o tempo para progressão da doença apenas nos casos em que houve resposta completa à PIM. A taxa de doentes sem recidiva aos 5 anos foi de 39,45%, com um intervalo entre os 16% e os 53,4%. A

mediana para essa recidiva foi de 16 meses, com um intervalo entre os 6 e os 26 meses³⁰.

No estudo realizado no IPOFG-Lisboa, a mediana de tempo para progressão da doença foi de 9,5 meses, com uma taxa de doentes sem recidiva aos 3 anos de 18,9% (Fig. 31). Contudo verificou-se que o tempo de progressão da doença foi influenciado pela resposta ao tratamento, sendo superior nos doentes que atingiram RC em comparação com os que tiveram uma RP³³ (Fig. 32).

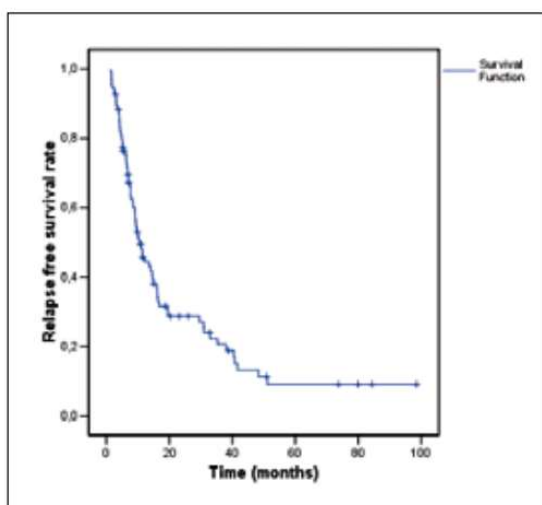


Fig. 31: Tempo global para progressão da doença, após PIM.

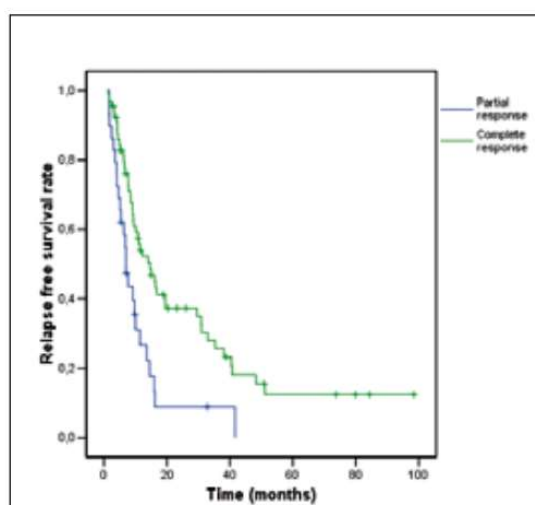


Fig. 32: Tempo para progressão da doença, de acordo com o tipo de resposta à PIM.

Ponte P, Farricha V, Casaca R, Weinholtz J. B. Isolated limb perfusion for melanoma in-transit metastases : A single center experience. *Ski Cancer*. 2009.

4) Taxas de amputação e de amputações evitadas

A taxa de amputação é caracterizada pela percentagem de doentes que teve de amputar o membro após a realização da PIM, devido a toxicidade regional ou por recorrência/progressão da doença. A taxa de amputações evitadas é o conceito oposto, partindo-se do princípio de que todos os doentes submetidos a PIM teriam como única opção terapêutica a amputação do membro, no caso de não realizarem a PIM. Contudo, é mais adequada a utilização do valor da taxa de amputação, pois o conceito oposto nem sempre se verifica devido à existência de diferentes protocolos e indicações clínicas da PIM,³⁰.

De acordo com a revisão sistemática de Moreno-Ramirez, apenas 2 dos 22 estudos avaliados analisaram este parâmetro, verificando-se que num a amputação foi evitada em 95% dos casos e noutra em 100% dos casos³⁰.

No estudo realizado no IPOFG-Lisboa, a taxa de amputação, devido à toxicidade regional da PIM ou à recorrência/progressão da doença, foi nula³³.

Segundo alguns autores e clínicos este é o parâmetro que traduz o maior sucesso da PIM, atingindo-se o principal objetivo clínico ao evitar a amputação do membro, com implicações diretas na qualidade de vida dos doentes. Na perspetiva do doente, o controlo regional da doença permitido pela PIM, essencialmente, ao nível do volume das lesões, ulceração, hemorragia, purulência, cheiro, prurido e dor, pode ter maior importância do que o tempo de sobrevivência, nomeadamente, em doentes de idade avançada.

Contudo, a taxa de sobrevivência aos 5 anos nos doentes amputados não difere significativamente da taxa de sobrevivência dos doentes não amputados e/ou submetidos a PIM².

Reflexões sobre as vantagens e limitações da PIM

Vantagens da PIM

- A PIM é um tratamento bem tolerado, capaz de reduzir a carga tumoral em mais de 80% dos doentes, oferecendo elevadas taxas de resposta com um perfil de toxicidade favorável em comparação com as imunoterapias sistémicas. Isto é particularmente relevante em doentes “frágeis” que podem não ser capazes de tolerar os efeitos adversos de outros tratamentos³¹.
- A idade não afeta a eficácia da PIM nem aumenta o risco de toxicidade da mesma. Vários estudos reportam não existir diferença nas taxas de resposta, na toxicidade locorregional, nas complicações ou nos *outcomes* oncológicos entre grupos de faixa etária avançada (>75 anos) em comparação com grupos de idade mais jovem^{31,42,43}.
- A PIM permite evitar a amputação do membro, revelando-se uma alternativa com reconhecido impacto positivo na qualidade de vida do doente. Este fator pode ser particularmente relevante em doentes idosos, previamente independentes³¹, onde a qualidade de vida será, possivelmente, mais importante para estes doentes do que o aumento da sua sobrevivência global⁴⁴.
- A PIM é um tratamento único, podendo evitar-se a necessidade de repetidas visitas hospitalares e a monitorização mais estreita exigida por outras abordagens terapêuticas, como é o caso das imunoterapias sistémicas³¹.
- Os custos e *outcomes* globais de um único tratamento de PIM correspondem a uma pequena fração da despesa com terapias sistémicas, que são prolongadas, por vezes, por tempo indefinido⁴⁵.
- Embora os doentes em estadio III possam vir a desenvolver metástases sistémicas, além do membro, naqueles em que tal não acontece, a PIM permite um controlo prolongado da doença com mínimos efeitos colaterais. Além disso, caso a doença progrida, o tratamento prévio com PIM não impede de forma alguma o recurso a imunoterapias, no futuro³¹.

Limitações da PIM

- Os efeitos da PIM são geralmente limitados ao campo de perfusão e, assim sendo, este tratamento, em exclusividade, não tem impacto no tempo de sobrevivência do doente^{24,31}.
- Infelizmente, as taxas de recorrência de lesões em trânsito após a PIM são elevadas, quantificadas, aproximadamente, em 50%. A duração da resposta é mantida, normalmente, por mais de 1 ano¹⁹.
- A inexistência de protocolos standard entre centros e países resulta em diferentes metodologias, que podem explicar as diferenças nas taxas de sucesso e a dificuldade em realizar meta-análises⁴⁶.

Perspetivas futuras: o melanoma e o papel da PIM na atualidade

Atualmente, a PIM tem um papel bem definido num grupo seletivo de doentes, permitindo atingir o controlo loco-regional de metástases em trânsito confinadas às extremidades^{20,45}. É utilizada na abordagem do melanoma localmente avançado não ressecável cirurgicamente, com grande carga tumoral ou com elevada recorrência¹⁴.

É unânime na literatura que os doentes com RCs na 1ª PIM, uma 2ª ou 3ª PIM continuarão a ser uma opção terapêutica, pois as taxas de resposta mantêm-se elevadas, sem daí resultar aumento do risco de toxicidade ou complicações, concluindo-se, assim, que o grau de toxicidade não depende do número de perfusões realizadas em cada doente. Contudo, o cenário é outro nos doentes que não respondem ou com baixas taxas de resposta após a 1ª PIM, pois o mais comum é voltarem a ter uma resposta novamente baixa após uma 2ª PIM, devendo discutir-se outras opções terapêuticas em vez de ser proposta a uma nova PIM^{20,24}.

Tendo em conta as diferenças nas respostas à PIM de cada doente, seria interessante realizar investigações sobre uma análise mais alargada do genoma de modo a encontrar uma potencial correlação com elevadas taxas de resposta à PIM e, assim, permitir a seleção de doentes que poderiam responder melhor à terapêutica⁴⁷. *Belgrano et. al* procuraram investigar esta questão em indivíduos com mutações BRAF (V600E e V600K), contudo, sem resultados estatisticamente significativos.

Estudos sobre a possibilidade de tratamentos combinados na abordagem de doentes com metástases em trânsito

Provavelmente, a tentativa de maximizar as taxas de resposta da PIM não serão o principal foco das investigações atualmente, dado que estas taxas já são elevadas e superiores a qualquer outro tratamento, mas sim o estudo sobre a possibilidade de tratamentos combinados que, em última análise, permitam o aumento da sobrevida destes doentes²⁸.

Atualmente, e a nível internacional, investe-se na investigação de outras abordagens terapêuticas. Têm decorrido ensaios clínicos que avaliam a aplicação de imunoterapias

(como os anticorpos monoclonais inibidores de CTLA4 ou de PD1 - recetores com função de controlo do ciclo celular que regulam negativamente as respostas imunes, limitando a ativação de células T) combinadas com terapêuticas locorregionais. Pois, existe evidência de que a resposta terapêutica da PIM pode estar também associada à ativação do sistema imune²³. Assim, teoricamente, a adição destes anticorpos anti-CTLA4 ou anti-PD1, ao impedirem a supressão do sistema imune, permitiriam uma maior disponibilidade de células T ativadas em circulação. Deste modo, tirar-se-ia partido das elevadas taxas de resposta no membro promovidas pela PIM, gerando, simultaneamente, uma resposta imune sistémica contra micrometástases ocultas^{23,45}. Esta hipótese foi estudada por *Johansson et. al* que apoiam a ideia de que a eficácia anti-tumoral da PIM-M pode, em parte, estar relacionada com a ativação da imunidade mediada por células T. Segundo a sua hipótese, a adição de IL-2, anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 / PD-L1 poderá reforçar a atividade das células T CD8 + (citotóxicas) no microambiente tumoral, aumentando a eficácia antitumoral da PIM-M⁴⁸.

Um ensaio clínico recente já deu os primeiros passos nesta hipótese, ao estudar o papel adjuvante da administração do ipilimumab (anti-CTLA4) sistémico na ativação do sistema imune, após a administração de melphalan por infusão isolada de membro. Foram reportados efeitos sinérgicos entre estes dois tratamentos, que promoveram uma resposta mais rápida e duradora, com aumento da sobrevivência global^{3,23,28,47}.

Estudos sobre uma nova aplicabilidade da PIM

Numa outra vertente, seria também atraente amplificar o conceito da PIM, cuja circulação extracorporal poderia trazer outras vantagens⁴⁵. Além do papel convencional da PIM como tratamento de quimioterapia loco-regional no melanoma e outros tumores, recentemente, tem sido também investigado o seu potencial como sistema de distribuição de fármacos imunoterápicos. Um exemplo em estudo é o T-VEC - o *Talimogene laherparepvec*, vírus herpes oncolítico. A injeção intra-tumoral deste vírus é eficaz em doentes com melanoma e há, inclusive, evidências precoces de efeitos sinérgicos quando combinado com inibidores do controlo ciclo celular tumoral. Contudo, a resposta imunitária antiviral do organismo pode dificultar a sua distribuição sistémica³¹. Assim, um conceito interessante seria, através da circulação extracorporal estabelecida na PIM, realizar uma entrega direcionada do T-VEC e permitir que uma

maior carga tumoral fosse exposta ao agente anti-tumoral. Um modelo pré-clínico de administração do vírus via PIM resultou em títulos anti-virais intra-tumorais mais elevados e numa terapêutica mais eficaz. Encontram-se em desenvolvimento estudos clínicos que associam vírus oncolíticos à PIM e que, se forem bem-sucedidos, poderão aumentar o papel da PIM no melanoma metastático (em estadiamento IV)^{31,49}.

Outros potenciais estudos associados à PIM

Existem outras questões que poderiam beneficiar de uma maior investigação, nomeadamente, a exploração da qualidade de vida oferecida ao doente e os custos comparativos da PIM em relação a outras possíveis abordagens terapêuticas para o mesmo estadiamento²⁴, existindo poucos estudos sobre tal. Relativamente à qualidade de vida, este é um parâmetro importante a considerar, nomeadamente, em indivíduos com inúmeras lesões ulceradas e dolorosas, existindo poucos estudos comparativos sobre o assunto. Ao permitir a regressão da massa tumoral, penso que seria pertinente analisar a influência que a PIM tem na melhoria da mobilidade do doente, na diminuição da dor e do seu desconforto pessoal e social, por exemplo, através de questionários validados.

Conclusão

A abordagem e o tratamento do melanoma continua a representar um grande desafio nos dias de hoje.

As estratégias de abordagem devem ser dinâmicas e continuar a evoluir, no sentido de permitir um estadiamento do melanoma cada vez melhor, assim como um tratamento adequado, de modo a acompanhar a natureza clínica complexa da doença²⁴.

Uma dificuldade sentida neste trabalho foi adequar o estadiamento do melanoma cutâneo de acordo com a mais recente edição (8ª edição da AJCC), uma vez que grande parte dos artigos recolhidos ainda reportam dados da edição anterior.

A excisão cirúrgica tem sido e continuará, certamente, a ser a base da terapêutica¹⁴. Contudo, o seu papel é limitado nos estadios mais avançados do melanoma, nomeadamente, no tratamento de metástases em trânsito localmente avançadas, irressecáveis cirurgicamente, ou com intervalos curtos de recorrência loco-regional.

É neste contexto que o presente trabalho pretende destacar a importância da PIM, pois, através do estabelecimento de uma circulação extracorporal oxigenada que mantém o membro isolado da circulação sistémica, é possível um tratamento dirigido ao membro num grupo seletivo de doentes (de estadio III), permitindo atingir o controlo loco-regional de metástases em trânsito confinadas às extremidades.

A PIM apresenta taxas de resposta elevadas no melanoma, nomeadamente após o surgimento do TNF- α e a otimização dos regimes de temperatura e tempos de perfusão. Permite um aumento importante da qualidade de vida dos doentes, pois evita não só a amputação do membro afetado, como oferece melhorias em termos de volume das lesões, ulceração, hemorragia, purulência, cheiro, prurido e dor, e permite diminuir o desconforto pessoal e social dos doentes.

Contudo, infelizmente, esta técnica não tem impacto significativo na sobrevivência destes doentes. Nesse sentido, o foco principal das investigações atuais não será tanto a tentativa de maximizar as taxas de resposta da PIM, que já são elevadas e superiores a qualquer outro tratamento, mas essencialmente o estudo sobre a possibilidade de

tratamentos combinados que, em última análise, permitissem o aumento da sobrevida destes doentes²⁸.

Ainda assim, apesar do desenvolvimento emergentes de novas terapias sistémicas, a PIM continua a ter o seu papel num grupo específico de doentes, sendo uma terapêutica, cujo equipamento e a abordagem cirúrgica se encontram bastante otimizadas em Portugal, apresentando elevadas taxas de resposta (bastante superiores às da quimioterapia convencional) com reduzidas toxicidades regional e sistémica.

Deste modo, é possível concluir que a PIM, apesar de ser uma terapêutica com mais de 50 anos de existência, ainda oferece, atualmente, respostas incomparáveis, destacando-se, como duas grandes vantagens relativamente às terapias sistémicas, o seu reduzido custo (para as instituições que já possuam o equipamento) e os reduzidos efeitos adversos sistémicos, inclusivamente, suportáveis por indivíduos de idade avançada ou mais debilitados.

Referências bibliográficas

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2010;46:270-283. doi:10.1016/j.ejca.2016.05.005
2. Moreno-Ramírez D, De La Cruz L, Ferrándiz L, Camacho FM. Study and treatment of locally advanced melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(9):767-779. doi:10.1016/S1578-2190(09)70172-6
3. Ariyan CE, Brady MS, Siegelbaum RH, et al. Robust antitumor responses result from local chemotherapy and CTLA-4 Blockade. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(2):189-200. doi:10.1158/2326-6066.CIR-17-0356
4. Ma Q, Zhao Z, Barber BL, Shilkrut M. Use Patterns and Costs of Isolated Limb Perfusion and Infusion in the Treatment of Regional Metastatic Melanoma : A Retrospective Database Analysis. *Adv Ther*. 2016;33(2):282-289. doi:10.1007/s12325-016-0283-z
5. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(SUPPL. 4):1-7. doi:10.1093/annonc/mdp252
6. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: Systematic overview of 10 case-control studies. *Int J Cancer*. 1995;62(4):367-376. doi:10.1002/ijc.2910620402
7. Vilanova CMA, Ribeiro SM, Santos LG, Lages RB, Almeida IP, Vieira SC. Epidemiological and histopathological profile of cutaneous melanoma at a center in northeastern Brazil from 2000 to 2010 * Perfil epidemiológico e histopatológico do melanoma cutâneo em um. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):545-553.
8. Dimatos DC, DUARTE FO, MACHADO RS, et al. Melanoma Cutâneo No Brasil Skin Melanoma in Brazil. *Arq Catarinenses Med*. 2009;38(1):14-19.
9. Alchorne MMDA, De Abreu MAMM. Dermatologia na pele negra. *An Bras Dermatol*. 2008;83(1):7-20. doi:10.1590/S0365-05962008000100002
10. Zaidi MR, Day CP, Merlino G. From UVs to metastases: Modeling melanoma initiation and progression in the mouse. *J Invest Dermatol*. 2008;128(10):2381-2391. doi:10.1038/jid.2008.177
11. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Cancer of the Skin. In: *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 20th editi. ; 2018:522-529.
12. Fernandes NC, Calmon R, Maceira JP, Cuzzi T, Claudio CS. Cutaneous melanoma : prospective study of 65 cases *. *An Bras Dermatol*. 2005;80(1):25-34.
13. Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, et al. Early detection of melanoma:

- Reviewing the ABCDEs American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):717-723. doi:10.1016/j.jaad.2015.01.025
14. Wernick BD, Goel N, Zih FSW, Farma JM. Melanoma Management A surgical perspective report on melanoma management. *Futur Med.* 2017;4(2):105-112.
 15. Ariyan CE, Brady MS. History of regional chemotherapy for cancer of the extremities. *Int J Hyperth.* 2008;24(3):185-192. doi:10.1080/02656730701785102
 16. Teterycz P, Ługowska I, Koseła-Paterczyk H, Rutkowski P. Comparison of seventh and eighth edition of AJCC staging system in melanomas at locoregional stage. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):1-7. doi:10.1186/s12957-019-1669-6
 17. Cañueto J, Román-Curto C. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(9):818-826. doi:10.1016/j.adengl.2017.08.016
 18. Gershenwal JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472-492. doi:10.3322/caac.21265.
 19. Grunhagen DJ, Kroon HM, Verhoef C. Perfusion and Infusion for Melanoma In-Transit Metastases in the Era of Effective Systemic Therapy. *Am Soc Clin Oncol.* 2015;35:e528-e534. doi:10.14694/EdBook_AM.2015.35.e528
 20. Belgrano V, Pettersson J, Nilsson JA, Mattsson J, Katsarelias D, Bagge RO. Response and Toxicity of Repeated Isolated Limb Perfusion (re-ILP) for Patients With In-Transit Metastases of Malignant Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(4):1055-1062. doi:10.1245/s10434-018-07143-4
 21. Gabriel E, Skitzki J. The Role of Regional Therapies for in-Transit Melanoma in the Era of Improved Systemic Options. 2015:1154-1177. doi:10.3390/cancers7030830
 22. Grünhagen DJ, Verhoef C. Isolated Limb Perfusion for Stage III Melanoma : Does It Still Have a Role in the Present Era of Effective Systemic Therapy ? *Oncol J (wilist Park NY).* 2016;30(12):1045–1052.
 23. Speicher PJ, Meriwether CH, Tyler DS. Regional Therapies for In-transit Disease. 2015;24(2):309-322. doi:10.1016/j.soc.2014.12.008.Regional
 24. Read T, Lonne M, Sparks DS, et al. A systematic review and meta-analysis of locoregional treatments for in-transit melanoma. *J Surg Oncol.* 2018;119(7):887-896. doi:10.1002/jso.25400
 25. Deroose JP, Eggermont AMM, Geel AN Van, Wilt JHW De, Burger JWA, Verhoef C. 20 Years Experience of TNF-Based Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma Metastases : TNF Dose Matters. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:627-635. doi:10.1245/s10434-011-2030-7
 26. Raymond AK, Beasley GM, Broadwater G, et al. Current trends in regional therapy for melanoma: Lessons learned from 225 regional chemotherapy

- treatments between 1995 and 2010 at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2011;213(2):306-316. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.013
27. Rossi CR, Pasquali S, Mocellin S, et al. Long-term results of melphalan-based isolated limb perfusion with or without low-dose TNF for in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):3000-3007. doi:10.1245/s10434-010-1104-2
 28. Katsarelias D, Ben-shabat I, Mattsson J, Olofsson R. The Effect of Temperature and Perfusion Time on Response , Toxicity , and Survival in Patients with In-transit Melanoma Metastases Treated with Isolated Limb Perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:1836-1842. doi:10.1245/s10434-018-6459-9
 29. Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: A systemic review of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2003;4(6):359-364. doi:10.1016/S1470-2045(03)01117-3
 30. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated Limb Perfusion for Malignant Melanoma: Systematic Review on Effectiveness and Safety. *Oncologist*. 2010;15(4):416-427. doi:10.1634/theoncologist.2009-0325
 31. Smith HG, Wilkinson MJ, Smith MJF, Strauss DC, Hayes AJ. The effect of age on outcomes after isolated limb perfusion for advanced extremity malignancies. *Eur J Cancer*. 2018;100:46-54. doi:10.1016/j.ejca.2018.04.014
 32. Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM, Muchmore JH, Ryan RF, Creech O. Regional chemotherapy for melanoma: A 35-year experience. *Ann Surg*. 1994;220(4):520-535. doi:10.1097/00000658-199410000-00010
 33. Ponte P, Farricha V, Casaca R, Weinholtz JB. Isolated limb perfusion for melanoma in-transit metastases : A single center experience. *Ski Cancer*. 2009;24:91-101.
 34. Creech O, Kremenz E, Ryan R, Winblad J. Chemotherapy of Cancer : Regional Perfusion Utilizing an Extracorporeal Circuit. *Ann Surg*. 1958;148(4):616-632. doi:10.1097/00000658-195810000-00009
 35. Knorr C, Meyer T, Janssen T, Goehl J, Hohenberger W. Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(2):224-227. doi:10.1016/j.ejso.2005.09.007
 36. Grünhagen DJ, de Wilt JHW, van Geel AN, Eggermont AMM. Isolated limb perfusion for melanoma patients-a review of its indications and the role of tumour necrosis factor- α . *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(4):371-380. doi:10.1016/j.ejso.2006.01.015
 37. Lenormand C, Pelletier C, Goeldel AL, Chenard MP, Grange F. Second malignant neoplasm occurring years after hyperthermic isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):319-321. doi:10.1001/archdermatol.2010.3
 38. Aloia TA, Grubbs E, Onaitis M, et al. Predictors of outcome after hyperthermic

- isolated limb perfusion: Role of tumor response. *Arch Surg*. 2005;140(11):1115-1120. doi:10.1001/archsurg.140.11.1115
39. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, Van Slooten EA, Olthuis GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1982;18(10):905-910. doi:10.1016/0277-5379(82)90235-8
 40. Hunter RD. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. Vol 38. Geneva; 1980. doi:10.1080/09553008014551861
 41. Sanki A, Kam PCA, Thompson JF. Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: A reflection of tumor biology. *Ann Surg*. 2007;245(4):591-596. doi:10.1097/01.sla.0000251746.02764.fc
 42. Madu MF, Deken MM, van der Hage JA, Józwiak K, Wouters MWJM, van Akkooi ACJ. Isolated Limb Perfusion for Melanoma is Safe and Effective in Elderly Patients. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1997-2005. doi:10.1245/s10434-017-5803-9
 43. Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, Van Geel AN, Eggermont AMM, Kroon BBR. Safety and efficacy of isolated limb perfusion in elderly melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(10):968-974. doi:10.1245/ASO.2002.05.011
 44. Mason GE, Aung L, Gall S, et al. Quality of life following amputation or limb preservation in patients with lower extremity bone sarcoma. *Front Oncol*. 2013;3:1-6. doi:10.3389/fonc.2013.00210
 45. Puzanov BI, Skitzki J. New Does Not Always Mean Better : Isolated Limb Perfusion Still Has a Role in the Management of In-Transit Melanoma Metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(12):1053-10.
 46. Pasin VP, de Oliveira AF, de Abranches Oliveira Santos ID, Ferreira LM. Perfusão isolada de membro com hipertermia no tratamento das metástases em trânsito de melanoma cutâneo. *Rev Col Bras Cir*. 2008;35(3):159-161.
 47. Belgrano V, Mattsson J, Nilsson J, Olofsson Bagge R, Katsarelias D. BRAF status as a predictive factor for response in isolated limb perfusion. *Int J Hyperth*. 2019;36(1):511-515. doi:10.1080/02656736.2019.1601778
 48. Johansson J, Kiffin R, Andersson A, Lindnér P. Isolated Limb Perfusion With Melphalan Triggers Immune Activation in Melanoma Patients. *Front Oncol*. 2018;8(570):1-11. doi:10.3389/fonc.2018.00570
 49. Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, et al. Metastatic Melanoma – A Review of Current and Future Treatment Options. *Acta Dermato-Venereologia*. 2015;95(1):516-524. doi:10.2340/00015555-2035