

Radioterapia e hipertermia por medio de circulación extracorpórea en el tratamiento de sarcomas avanzados

Ludmila Cosío-Lima^{1*} y Miguel Cosío-Pasca²

¹Department of Movement Sciences and Health, University of West Florida, Pensacola, Florida, EE.UU.; ²Unidad de Cirugía Cardiopulmonar, Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México, México

Resumen

En la Unidad de Oncología del Hospital General de la Secretaría de Salud se realizó un estudio de tipo prospectivo y descriptivo en 10 pacientes con diagnóstico de sarcoma de partes blandas corroborado por histopatología, que ya habían sido sometidos a una o más cirugías y multitratados con radioterapia y quimioterapia. Los elegidos tenían tumoraciones de más de 5 cm y exámenes de laboratorio e imagenología completos. La radioterapia se administró en la modalidad de hipofraccionamiento, el cual consiste en un número menor de sesiones, siendo la dosis por sesión mayor a la estándar, administrándose dos veces por semana. La dosis fue de 4,000 cGy en cuatro semanas (ocho sesiones), empleando fotones de cobalto 60 con el equipo Phoenix®, y dependiendo de la localización tumoral la planeación se realizó en forma individualizada, dejando un lapso de tres semanas durante las cuales se llevaron a cabo valoraciones clínicas y planeación de sobredosis de 2,000 cGy en dos semanas (diez sesiones). Los pacientes fueron trasladados a radioterapia a la mayor brevedad posible, con objeto de recibir la primera dosis de radiación entre los 60-90 minutos después de terminado el procedimiento. No hubo fallecimientos atribuibles al procedimiento.

Palabras clave: Hipertermia. Sarcoma. Oncología.

Radiotherapy and hyperthermia by means of extracorporeal circulation in the treatment of advanced sarcomas

Abstract

A prospective and descriptive study was carried out in the Oncology Unit of the Hospital General de la Secretaria de Salud in 10 patients diagnosed with soft tissue sarcomas, corroborated by histopathology, who had already undergone one or more surgeries and have been treated several times with radio- and chemotherapy. The patients had tumors larger than 5 cm in diameter and had completed laboratory and imaging exams. The radiotherapy was administered in the modality of hypofractionation, which consists of a smaller number of sessions, with the dose/session being higher than the standard, administered twice a week. The dose was 4,000 cGy in four weeks (eight sessions), using photons of cobalt 60 with the Phoenix® equipment, and depending on the tumor's location the procedure was done in an individualized way, leaving a lapse of three weeks during which they were clinically assessed in order to plan the overdose of 2,000 cGy in two weeks (ten sessions). Patients were transferred to radiotherapy as soon as possible, in order to receive the first dose of radiation between 60-90 minutes after the procedure was completed. There were no deaths attributable to the procedure.

Key words: Hyperthermia. Sarcoma. Oncology.

Correspondencia:

*Ludmila Cosío-Lima

E-mail: lcosiolima@uwf.edu

Fecha de recepción: 04-10-2018

Fecha de aceptación: 02-03-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000183

Disponible en internet: 13-05-2019

Gac Mex Oncol. 2019;Supp 18:1-7

www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los mecanismos que producen la fiebre en el reino animal se han conservado durante el proceso de la evolución de las especies, por lo que es legítimo deducir que la elevación de la temperatura corporal juega un importante papel como medio de defensa del organismo. A pesar de que la fiebre origina una demanda metabólica elevada, no ha sido invalidada por la evolución, sino que sigue identificándose como un factor importante en la supervivencia en el reino animal, incluyendo a la especie humana. El calor se ha utilizado desde la antigüedad en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo las neoplasias malignas. Hipócrates usó el fuego como terapia de elección en los cánceres avanzados. En 1886, Bush reportó la regresión espontánea de un tumor de cara en un paciente poco tiempo después de haber desarrollado hipertermia a consecuencia de erisipela. En 1927, Wagner-Jauregg recibió el premio Nobel de Medicina por haber logrado mejorías importantes en pacientes sífilíticos infectándolos intencionalmente con malaria^{1,2}. La fiebre, al elevar la temperatura corporal, tiene un efecto beneficioso en el combate de las infecciones³ y se define como la elevación de la temperatura en el centro regulador de esta⁴. La hipertermia inducida es definida como la elevación de la temperatura corporal independientemente de si el centro hipotalámico permanece sin alterarse, pero a medida que avanza el procedimiento el centro termorregulador también aumenta su temperatura. En el caso de la fiebre, el centro hipotalámico aumenta la temperatura, permaneciendo el resto del organismo en hipotermia relativa hasta que entran en juego los mecanismos fisiológicos que generan calor para alcanzar la temperatura del hipotálamo⁴. Es importante mencionar que, durante la hipertermia inducida, el organismo presenta desde el principio mecanismos tendentes a disipar el calor, en tanto que en la fiebre los fenómenos que se presentan son los que favorecen la conservación de este. Cuando el calor elevado inducido y el centro hipotalámico alcanzan la misma temperatura, ambas condiciones se igualan desde el punto de vista fisiológico. En términos generales, los beneficios del aumento de temperatura en el organismo pueden enumerarse como:

- Aumento de la inmunidad, que se refleja en aumento de leucocitos en cantidad y movilidad, estímulo en el aumento de la producción de interferón (proteína antitumor y antiviral), así como activación de linfocitos T⁵⁻⁸.

- Acción directa del calor ante los agentes invasores. Cuando la temperatura sube a más de 41 °C, el ritmo de reproducción de las bacterias disminuye, la autólisis aumenta y la movilidad disminuye, observándose daño en la membrana celular⁸. Lo mismo sucede con los virus. Otros factores relacionados con el calor y que seguramente intervienen en el efecto que tienen sobre las células son los cambios en el pH, el contenido de oxígeno y los cambios iónicos. Se ha demostrado que las bacterias dañadas por el calor al producir ciertas toxinas dañan a las células cancerosas e inhiben las metástasis. Actualmente la hipertermia sola o combinada con radiaciones y quimioterapia se aplica para tratar tumores malignos, habiendo tenido resultados alentadores, especialmente en el caso de los tumores sólidos, como serían los sarcomas^{9,10}. Las células tumorales presentan hipoxia crónica y son también lábiles a la acción del calor⁹. La hipertermia inducida eleva la temperatura a grados citotóxicos en relación a las células tumorales, sin dañar los tejidos sanos. El flujo sanguíneo a través de cualquier tejido normal determina la cantidad de calor que puede disipar, principalmente por vasodilatación. En las células tumorales la vascularidad está formada por un exceso de capilares que no se pueden dilatar y además la circulación de la sangre a través de ellos es muy lenta, de tal manera que el calor no se disipa. Estas condiciones exponen al tumor a hipoxia severa, metabolismo anaeróbico y anhidrosis local, condiciones que hacen a las células tumorales muy vulnerables^{11,12}.

Otros factores relacionados con el calor y que seguramente intervienen en el efecto que produce sobre las células tumorales son los cambios en el pH, contenido de oxígeno y cambios iónicos¹¹.

Técnicas de aplicación de la hipertermia

Agujas calientes

- Local (área pequeña): el calor se produce mediante microondas, radiofrecuencia o ultrasonido.
- Externas: piel, tejido celular subcutáneo.
- Intraluminal o endocavitario: esófago y recto.
- Intersticiales: tumores profundos (cerebro), guiando las agujas mediante imagenología.
- De tejido profundo: cuello uterino y vejiga.

Perfusión regional

En extremidades con tumor no resecable, tratando de evitar la amputación. En los sarcomas, con la

incorporación del factor de necrosis tumoral, los resultados del procedimiento mejoraron, ya que el fármaco destruye la vasculatura tumoral y aumenta de 3 a 6 veces la captación de otros medicamentos. La técnica consiste en extraer sangre del paciente, calentarla y regresarla profundizándola a la zona donde se localiza el tumor¹²⁻¹⁴.

Perfusión peritoneal con hipertermia continua

Para tratar mesoteliomas y cáncer de estómago fundamentalmente. Los medicamentos antitumorales que se han calentado fluyen desde un dispositivo, elevando la temperatura de la cavidad peritoneal a 41-42 °C¹⁵.

Perfusión de cuerpo entero

Se introduce al paciente en agua o cera caliente, también se ha usado también una especie de traje por el que circula agua caliente, o se introduce al individuo en una especie de incubadora donde se puede elevar su temperatura. Se ha intentado esta metodología en tumores diseminados, siendo los resultados difíciles de evaluar y desde luego la efectividad de ellos puede ser muy limitada, ya que el calor se aplica en la superficie corporal y el gradiente de temperatura necesaria para elevar la temperatura de los órganos internos a 42.5 °C no es posible alcanzarla sin producir quemaduras graves en la piel¹⁶. Hay que mencionar que en todos los procedimientos arriba mencionados entran de inmediato los mecanismos para disipar el calor, de tal forma que es difícil mantener una temperatura constante y bien controlada. Es por ello por lo que la alternativa para lograr una hipertermia de cuerpo entero, haciendo llegar el calor perfectamente controlado, alcanzando a todas las células del organismo, eliminando el efecto de enfriamiento, sería la circulación extracorpórea. Sin embargo, el procedimiento tal y como se lleva a cabo en las operaciones del corazón, además del alto costo, expone al paciente a un alto grado de estrés fisiológico, ignorando el desenlace de muchas variables que se podrían presentar al mantener la temperatura a más de 41 °C, y durante cuánto tiempo. El sistema diseñado para lograr administrar al paciente hipertermia mediante circulación extracorpórea consiste fundamentalmente en un aparato de diálisis modificado capaz calentar el líquido hasta 46 °C, con un dializador de alta eficiencia, intercambiador de temperatura tubular y un equipo de

aire convectivo con dos sábanas, una se coloca debajo y la otra por encima del paciente (Fig. 1).

El equipo de diálisis permite corregir de inmediato cualquier cambio de balance electrolítico y eliminar de la circulación las toxinas que incidentalmente liberara el tumor necrosado. Otra ventaja importante del procedimiento es que no requiere de anestesia general, si acaso en algún paciente se pueden utilizar sedantes mediante anestesia local. Se introducen cánulas en la arteria y vena inguinales. El paciente es anticoagulado y se inicia el circuito extracorpóreo. La sangre oxigenada proveniente de la cánula arterial llega al hemodializador y enseguida pasa al intercambiador de temperatura, donde la temperatura de la sangre va a estar perfectamente controlada, teniendo cuidado de que el gradiente de temperatura del líquido dializador o agua-sangre no exceda de 10 °C. La sangre ya calentada es retornada al paciente por el catéter de la vena femoral. El flujo sanguíneo promedio para un paciente de 50 a 70 kg es de 300 ml/min para alcanzar una temperatura rectal, vesical y esofágica de 43 °C en 15 a 20 minutos. Durante el procedimiento se monitorean: presión arterial, presión venosa, electrocardiograma, volumen de orina, y temperatura en vejiga, recto y esófago. Así mismo, cada 15 min se dosifican electrolitos en sangre, pH, Presión parcial de oxígeno (pO₂) y Presión parcial de dióxido de Carbono (pCO₂) arterial. Aunque el paciente no esté anestesiado, un médico anestesiólogo está presente y comunicándose con él, que puede referir cualquier síntoma que se presentara, sobre todo en el SNC (Fig. 2).

Consideramos que en los primeros casos el tiempo de hipertermia a 42.5 °C, sería de 60 a 90 min, pero en caso de tener que reducir la temperatura en el transcurso del procedimiento, con el equipo del que se dispone, se podría lograr en unos cuantos minutos. En condiciones normales, al término del tiempo de hipertermia se baja la temperatura del paciente a 38 °C, la circulación extracorpórea se suspende, se retiran las cánulas arterial y venosa, la heparina se neutraliza con protamina y el paciente consciente es trasladado a radioterapia. En el protocolo no se contempla la administración sistemática de ningún medicamento. Únicamente se administran soluciones glucosadas para reponer carbohidratos y de acuerdo con los resultados de los exámenes transoperatorios de laboratorio se mantendrá al paciente dentro de rangos normales. Se contempla el administrar oxígeno por puntas nasales de 3-4 litros por minuto en algunos casos.

C. HYPERTHERMIA CIRCUIT

The following drawing describes the complete hyperthermia circuit:

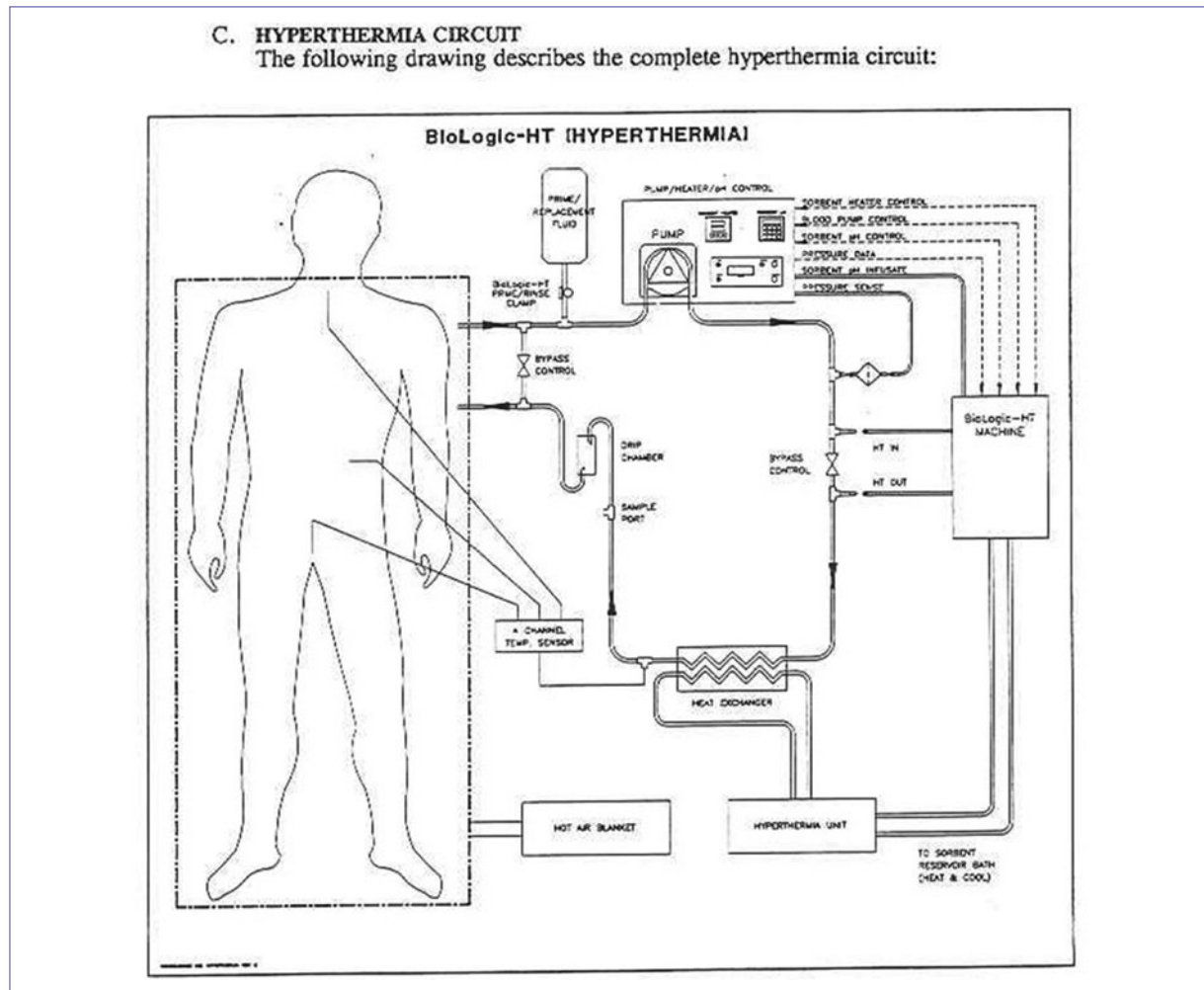


Figura 1. Esquema que muestra el circuito extracorpóreo completo.

Experimentación del sistema en animales

Con objeto de valorar experimentalmente en animales el sistema de hipertermia sistémica mediante el uso de un hemodializador modificado se llevó a cabo el procedimiento en 15 becerros raza Holstein, con peso promedio de 60 a 70 kg, en el área de Cirugía Experimental del Hospital General de la Secretaría de Salud.

El objeto de emplear becerros en este experimento fue el de verificar si el flujo de 300 ml/min en el sistema extracorpóreo podía calentar o enfriar al animal con un peso similar al de un paciente adulto en un tiempo razonable. Naturalmente, en el caso de los animales fue necesario anestesiarnos. Dos médicos veterinarios colaboraron en el manejo de los animales, pero al resto del protocolo se llevó a cabo como se ha descrito. En el caso de los becerros, se tomaron biopsias cada 30 min de hígado, riñón, corazón, músculo esquelético

y cerebro. Se dosificaron además TGO, TGP, Lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubinas, fosfatasa y fósforo. Se midió el gasto cardíaco al inicio y al término del procedimiento. Cinco animales se mantuvieron a 42.5 °C durante una hora, otros cinco a la misma temperatura 2 horas y el resto en las mismas condiciones durante tres horas. Se sacrificó un animal de cada grupo para realizar una autopsia completa.

En estos últimos no se habían tomado biopsias de corazón y cerebro. Fallecieron tres animales. Dos de ellos al estar más de dos horas sometidos a circulación extracorpórea a 43 °C, habiendo presentado datos de edema pulmonar desde poco después de la intubación. El tercero murió a las 72 horas de terminado el procedimiento sin haberse demostrado en la autopsia con exactitud la causa del fallecimiento. Los demás becerros se recuperaron rápidamente



Figura 2. Sala de operaciones con la máquina de sistema, el paciente no está anestesiado.



Figura 3. Aspecto del paciente con prótesis maxilofacial y ocular 36 meses poshipertermia-circulación extracorpórea. Tomografía (PET) negativa.

sin presentar ninguna complicación. En los animales que se mantuvieron durante una hora a 43 °C no se observaron cambios importantes en los parámetros monitorizados, lo mismo que en las biopsias y exámenes de laboratorio que se les practicó. Aproximadamente a los 90 minutos de hipertermia en los animales se detectó acidosis y elevación de las enzimas, principalmente de la deshidrogenasa láctica, así como del fósforo sanguíneo, cambios que fueron más aparentes a medida que aumentaba el tiempo de perfusión. Las alteraciones en las biopsias y autopsias durante más de 90 minutos fueron localizadas fundamentalmente en pulmones en forma de edema y hemorragias alveolares discretas.

Casos clínicos

En la Unidad de Oncología del Hospital General de la Secretaría de Salud se realizó un estudio de tipo prospectivo y descriptivo en 10 pacientes con diagnóstico de sarcoma de partes blandas corroborado por histopatología, que fueron seleccionados por los oncólogos y radioterapeutas de la Unidad, con base en que ya habían sido sometidos a una o más cirugías y multitratados con radioterapia y quimioterapia. Los diez candidatos iban a ser egresados por considerar que ya habían recibido «máximo beneficio» y fueron escogidos por los médicos del Servicio para someterlos al procedimiento. A los pacientes, y en su caso a los familiares, se les informó por escrito ampliamente acerca del procedimiento y sus expectativas, y firmaron su consentimiento informado si estaban de acuerdo. Los elegidos tenían tumoraciones de más de 5 cm y exámenes de laboratorio e imagenología completos: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, función hepática, tiempo de coagulación y sangrado y radiografía de tórax. La radioterapia se administró en la modalidad de hipofraccionamiento, el cual consiste en un número menor de sesiones, siendo la dosis por sesión mayor a la estándar, administrándose dos veces por semana. La dosis fue de 4,000 cGy en cuatro semanas (ocho sesiones), empleando fotones de cobalto 60 con el equipo Phoenix®; dependiendo de la localización tumoral la planeación se realizó en forma individualizada, dejando un lapso de tres semanas durante las cuales se llevaron a cabo valoraciones clínicas y planeación de sobredosis de 2,000 cGy en dos semanas (diez sesiones). Los pacientes fueron trasladados a radioterapia con la mayor brevedad posible, con objeto de recibir la primera dosis de radiación entre los 60-90 minutos después de terminado el procedimiento. Presentamos completo y con ilustraciones únicamente un caso, ya que la mayoría presentaba enfermedad tumoral muy severa y multitratada, como se ejemplifica en la Figura 3 habiendo sido para ellos difícil cumplir con el protocolo de seguimiento. No hubo fallecimientos atribuibles al procedimiento.

Resumen de caso clínico

CASO 1 - F.M.L., VARÓN DE 40 AÑOS DE EDAD

La primera vez que ingresó al Hospital, el paciente relató que hacía 2 meses le habían extraído el primer molar superior izquierdo. Pocos días después notó un



Figura 4. La imagen muestra el tamaño del tumor que previamente había sido extirpado con cirugía.



Figura 5. A los 7 meses de operado regresa al hospital con crecimiento en hemicara izquierda. El tumor salía por la nariz izquierda. Traqueotomía de urgencia y sonda nasogástrica. El tumor ocupaba prácticamente la cavidad oral y se nota la nariz izquierda obstruida por el tumor. Aspecto de la cavidad bucal después de seguir el protocolo y aseo completo del resto del tumor necrosado.

nódulo en la encía y crecimiento de la mejilla. A la exploración se encontró una tumoración grande localizada desde el último molar hasta el segundo incisivo, extendiéndose hacia la línea media del paladar y hacia arriba hasta la órbita. Por delante se encontraba limitada por la cigoma. No había evidencia de linfáticos afectados. Una tomografía mostró un gran tumor ocupando todo el antro maxilar izquierdo y la cavidad pterigoidea. El paciente fue operado y se resecó la totalidad del maxilar izquierdo. El ojo fue extraído por evidencia de invasión en la órbita. Se le aplicaron

prótesis maxilofacial y ocular. El diagnóstico histológico fue de sarcoma fusocelular. Durante su estancia en el hospital recibió tratamiento con radioterapia y quimioterapia. Se externó del hospital en condiciones aceptables. A los cuatro meses seguía estabilizado, pero tuvo que mudarse a otra ciudad y se perdió la posibilidad de seguimiento. Regresó a los 7 meses, presentando crecimiento muy importante de la hemicara izquierda, el tumor ocupaba casi toda la cavidad bucal y asomaba por la nariz izquierda. Se practicó traqueotomía de urgencia y colocación de sonda nasogástrica (Fig. 4).

Se llevó a cabo de nuevo radioterapia, sin que la malignidad mostrara mejoría. Estuvo sangrando hasta bajar la Hemoglobina (Hb) a 8 g. La Tomografía (TC) mostró que el tumor ocupaba toda la cavidad oral (Fig. 4). Fue elegido para ser sometido al procedimiento de hipertermia con circulación extracorpórea de acuerdo al protocolo ya descrito. El flujo a través de la sábana Blanketrol II, sobre la que se acostó al paciente, se mantuvo a 47 °C y la manta con aire convectivo caliente fue suspendida a una altura de 1.50 metros. El flujo del circuito extracorpóreo se mantuvo entre 300-250 ml/min. La temperatura del paciente subió hasta 41.9 °C y la de la sangre fue durante todo el procedimiento de 44 °C. No se detectó nada anormal hasta los 48 min de perfusión, cuando la cifra de potasio subió a 2.8 g y a los 75 min, al término del procedimiento, fue de 3.31 g, cuando se empezó a enfriar la sangre (fase de hipotermia) hasta bajar la temperatura del paciente a 38° C. La circulación extracorpórea se suspendió, se retiraron las cánulas femorales y se administró la dosis adecuada para neutralizar la heparina. Cuarenta minutos después, la temperatura del paciente era de 36.8 °C. Enseguida se trasladó a Radioterapia. El procedimiento fue tolerado muy satisfactoriamente, realizando a las dos semanas aseo quirúrgico del resto del material necrótico del tumor, que se logró fácilmente al 100% (Fig. 5). Considerando el grueso del tumor, se le administraron dos ciclos de ifosfamida antes de externarlo.

Conclusiones

Consideramos que los resultados obtenidos en pacientes previamente multitratados fueron muy satisfactorios. Desgraciadamente, en la mayoría de ellos no fue posible realizar el seguimiento adecuado por provenir de lugares lejanos, por su capacidad económica y lo avanzado de su enfermedad. Ningún paciente falleció durante el procedimiento y los casos muy

avanzados mejoraron ostensiblemente del dolor y dejaron de sangrar del tumor necrosado. Los pacientes 3 y 5 fallecieron estando hospitalizados debido a lo avanzado de su enfermedad. El 5 dejó de sangrar del tumor necrosado, habiendo mejorado del dolor y la capacidad de movilización.

Los casos 1, 2, 4 y 6 se consideran con respuesta del 100%, y el 6 con muy buenos resultados en relación con todos los procedimientos a que fue sometida. Se planea someterla a una segunda hipertermia con circulación extracorpórea. El 7 se considera como un 75% de respuesta.

Bibliografía

1. Allenberger P. Malaria vs. Neurosifilis. *J Neurol Psiquiatry*. 1997;62(3):221-2.
2. Tsay CJ. Julius Wagner-Jauregg and the legacy of malarial therapy for the treatment of general paresis of the insane. *Yale J Biol Med*. 2013;86(2):245-54.
3. Kluger MJ. Fever in acute disease--beneficial or harmful? *Wien Klin Wochenschr*. 2002;114(3):73-5.
4. Harrison TR, Isselbacher KJ, Wilson JD. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1994.
5. Mackowiak PA. Direct effects of hyperthermia on pathogenic microorganisms: Teleologic implications with regard to fever. *Rev Infect Dis*. 1981;3(3):508-20.
6. Moore TC, Nur K, Storm FK. Localized deep hyperthermia increases the traffic of lymphocytes through peripheral lymph nodes of sheep in vivo. *J Surg Oncol*. 1987;35(2):75-81.
7. Roberts NJ Jr, Steigbigel RT. Hyperthermia and human leukocyte functions: effects on response of lymphocytes to mitogen and antigen and bactericidal capacity of monocytes and neutrophils. *Infect Immun*. 1977;18(3):673-9.
8. Van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Ann Oncol*. 2002;13(8):1173-84.
9. Ahmed K, Zaidi SF. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(4):504-8.
10. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;43(1):33-56.
11. Cumberlin R, De Moss E, Lassus M, Friedman M. Isolation perfusion for malignant melanoma of the extremity: a review. *J Clin Oncol*. 1985;3(7):1022-31.
12. Bhangu A, Broom L, Nepogodiev D, Gourevitch D, Desai A. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(4):311-9.
13. Rastrelli M, Mocellin S, Stramare R, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, et al. Isolated limb perfusion for the management limb threatening soft tissue sarcomas: The role of histological type on clinical outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):401-6.
14. Galt JM, Ludgate CM, Pettigrew RT, Scratcherd T, Smith AN. Proceedings: Circulatory and electrolyte changes during hyperthermia to 42 degrees C. *J Physiol*. 1974;238(1):30P-31P.
15. Crespo de la Jara A. Perfusión de extremidad aislada en Oncología. *Rev Española Oncol*. 2003;5(3):128-38.
16. Chang E, Alexander HR, Libutti SK, Hurst R, Zhai S, Figg WD, et al. Laparoscopic continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *J Am Coll Surg*. 2001;193(2):225-9.