

Médica Sur

Volumen 9
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2002
October-December

Artículo:

Perfusión aislada de extremidad. Una alternativa a la amputación en tumores avanzados por melanoma, sarcomas y otros tumores irresecables de las extremidades

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com

Perfusión aislada de extremidad. Una alternativa a la amputación en tumores avanzados por melanoma, sarcomas y otros tumores irresecables de las extremidades

Dr. Héctor Martínez Saíd,* Dr. Angel Herrera Gómez,* Dr. José Luis Aguilar Ponce,*
Dr. Jaime G. de la Garza Salazar*

Resumen

La perfusión aislada de extremidad es una técnica utilizada desde 1959 en el tratamiento del melanoma maligno con resultados satisfactorios en las lesiones en tránsito. Con los diferentes esquemas de drogas para perfusión se han obtenido respuestas globales que oscilan del 80% al 100%, lo que ha permitido ampliar las indicaciones en melanoma a los pacientes con lesiones primarias irresecables o concomitantes a enfermedad metastásica a distancia. Con estos resultados y la aparición en el mercado del factor de necrosis tumoral se extendió su uso a otras neoplasias. En sarcomas de tejidos blandos de las extremidades se han obtenidos respuestas satisfactorias en el 95% de los casos, con la mejor respuesta patológica completa jamás obtenida por otro método neoadyuvante. Actualmente el uso de la perfusión aislada de extremidad permite el salvamento de una extremidad en 90% de los casos.

Palabras clave: Perfusión aislada de extremidad, melanoma, sarcoma, cáncer de piel, cirugía conservadora de extremidad.

Introducción

La perfusión aislada de la extremidad (PAE) es un método de tratamiento oncológico que permite la administración de altas dosis de agentes quimioterápicos a la extremidad, la cual se encuentra aislada mediante un procedimiento quirúrgico. La técnica de la PAE es una técnica relativamente antigua desarrollada en la Universidad de Tulane en Nueva Orleans, Luisiana por Creech¹ y reportada en 1958, un año más tarde se describió la primera experiencia del mismo grupo en neoplasias.² La ventaja de esta modalidad de tratamiento radica en que una dosis alta de una droga

Abstract

The Isolated Limb Perfusion is an old technique widely used in the treatment of in transit metastases for melanoma since 1959. The overall response rate are nearly 100% with the different chemotherapy schemes and schedules. With this experience and the developing of necrosis tumoral factor, the soft tissue sarcomas have been included in the indications for the perfusion. The response rate obtained in sarcomas, are excellent, with pathologic complete response about 37% and global response in near 95%. Actually the Isolated Limb Perfusion allows a limb sparing procedure in 90% of the cases.

Key words: Isolated limb perfusion, melanoma, sarcoma, skin cancer, limb sparing surgery.

citostática es llevada al tumor mediante la infusión en la extremidad y evitando así los efectos secundarios sistémicos. La perfusión aislada permite alcanzar concentraciones de 20 a 30 veces mayores que las alcanzadas por vía sistémica.³ En los primeros años sólo se usó para el tratamiento de las lesiones en tránsito por melanoma en Estados Unidos, pero ahora es utilizada ampliamente para tratar y rescatar las extremidades de una eventual amputación por diversos cánceres en Europa, principalmente en Holanda, Suiza, Bélgica, Alemania, Reino Unido, Italia y Francia. Actualmente se incluyen con éxito a los sarcomas de alto y bajo grado, el sarcoma de Kaposi, las lesiones primarias de melanoma, algunos osteosarcomas, el carcinoma de células de Merkel, epidermoide y de células basales de piel y las metástasis cutáneas extensas entre otras. La droga estándar en la perfusión es el melfalan (L-fenil alanina mostaza).

* Oncología y Perfusión Regional. Centro Oncológico "Diana Laura Riojas Vda. de Colosio" Médica Sur.

La evolución de la PAE se centra principalmente en Europa, cuando Jacques Lebrun en el Instituto Bordet de Bruselas realizó la primera perfusión en noviembre de 1960, con mediano éxito y argumentando deficiencias técnicas y tecnológicas.⁴ Una vez reportada la eficiencia de la hipertermia en el tratamiento de las lesiones en tránsito por el grupo de Cavaliere en 1967 muchos de los estudios en perfusión incluyeron esta modalidad terapéutica⁵ hasta la actualidad.

El factor de necrosis tumoral, TNF por sus siglas en inglés (*Tumor Necrosis Factor*), es una citosina pleiotrópica capaz de destruir los vasos neoangiogénicos tumorales, pero también responsable de muchos de los efectos de vasoplejía en el choque séptico. El uso de TNF recombinante fue explorado para su administración sistémica pero rápidamente descartado por sus severos efectos colaterales y nulo efecto antitumoral. Lejeune⁶ y Lienard⁷ diseñaron un protocolo de administración mediante el aislamiento de la extremidad (PAE) combinándolo con melfalan en melanoma y sarcomas con resultados excelentes.

La técnica es ampliamente descrita en la literatura. El aislamiento de una extremidad se realiza mediante el pinzamiento de los vasos de la pierna o el brazo, según sea el caso; ligando los vasos colaterales y aplicando un torniquete a la raíz de la extremidad en cuestión. La perfusión puede ser llevada a cinco niveles, dos en la extremidad superior (axilar y braquial) y tres en la inferior. (ilíaca, femoral y poplítea). Una vez disecados los vasos principales a ser irrigados, se realiza la canulación de éstos mediante una vasotomía y clampedos los extremos proximales tanto de la arteria como de la vena a perfundir. Posteriormente se introduce la extremidad en un circuito de circulación extracorpórea (bomba centrífuga y oxigenador) donde será introducido el agente quimioterápico y se dejará en el circuito un tiempo variable (dependiendo de la droga utilizada, el tumor primario y la fuga permitida) (*Figuras 1 y 2*).

Dos puntos son muy importantes en la PAE, una es la temperatura y otra la medición de la fuga. La temperatura en el tejido subcutáneo e intramuscular son medidos continuamente durante la perfusión y manejadas de acuerdo al protocolo elegido, ya sea en hipertermia leve o normotermia. Las temperaturas mayores (hipertermia verdadera limítrofe y verdadera rara vez son utilizadas).⁸⁻¹¹ La medición de la fuga es llevada a cabo con radiocoloides por el Departamento de Medicina Nuclear. Una vez aislada la extremidad se inyecta al compartimiento sistémico una dosis menor

de algún radiocoloide (I^{131} ó TC^{-99}) y una dosis 20 veces mayor al compartimiento aislado (la extremidad), para posteriormente medir el gradiente entre los dos compartimientos. En una perfusión rara vez se alcanza una fuga mayor al 5%, aunque lo recomendable para perfundir con mínimos efectos colaterales son del 2% en el caso de TNF y 10% en el caso de melfalan.¹² Después de perfundir la extremidad, ésta es “lavada” con solución electrolítica hasta obtener todo el material infundido. Se retiran los catéteres, los vasos son suturados así como la vía de acceso. El paciente sale a recuperación y será observado la primera noche en la unidad de terapia intensiva.

Perfusión aislada en melanoma

Las indicaciones actuales de perfusión aislada de extremidad en melanoma y otros tumores son resumidas en el *cuadro I*. Aproximadamente 5% a 10% de los pacientes con melanoma de alto riesgo (aquellos con Breslow mayor de 2 mm, presencia de ulceración, ganglios positivos o recurrentes) desarrollarán lesiones en tránsito. El aumento de volumen, sangrado, compresión de los vasos de la extremidad y el dolor, es a veces tan importante que la amputación se vuelve indispensable. El método de perfusión regional con hipertermia y melfalan descrita por Stheling en 1975 fue ampliamente difundida en Europa.¹³ La perfusión regional en melanoma puede ser: terapéutica y profiláctica o adyuvante. La perfusión terapéutica está indicada en aquellos pacientes en los cuales hay evidencia de lesiones en tránsito que no pueden ser tratadas quirúrgicamente debido al número o situación anatómica de éstas, además en aquellos pacientes en los que se presentan de novo con lesiones primarias y satélites, así como las lesiones mayores que ameritarían amputación anatómica o funcional. En estos casos la PAE ofrece resultados hasta en el 75% de los pacientes, de los cuales en las tres cuartas partes son respuestas clínicas completas¹⁴ (*Figuras 3 y 4*). La experiencia actual es resumida en el *cuadro II*. Los primeros trabajos utilizaron como única droga el melfalan, con buenos resultados globales que van desde el 65% al 100%, muchas de ellas con respuesta completa, es decir la desaparición completa del tumor.^{9-11,12,15,17-20} Mucha de las variaciones en las respuestas son debidas a la aplicación de hipertermia. En general, la hipertermia utilizada es leve, alcanzando los 38° a 39° C ya que a pesar de la mejoría en las respuestas alcanzadas con una mayor aplicación de calor, es desgraciadamente acom-

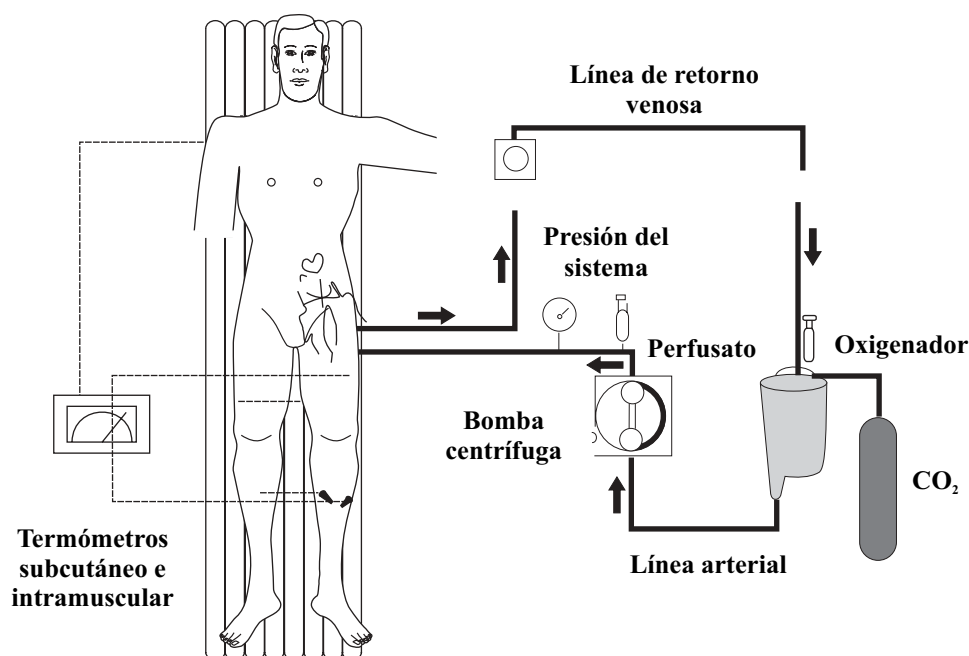


Figura 1. Circuito de perfusión aislada de extremidad.

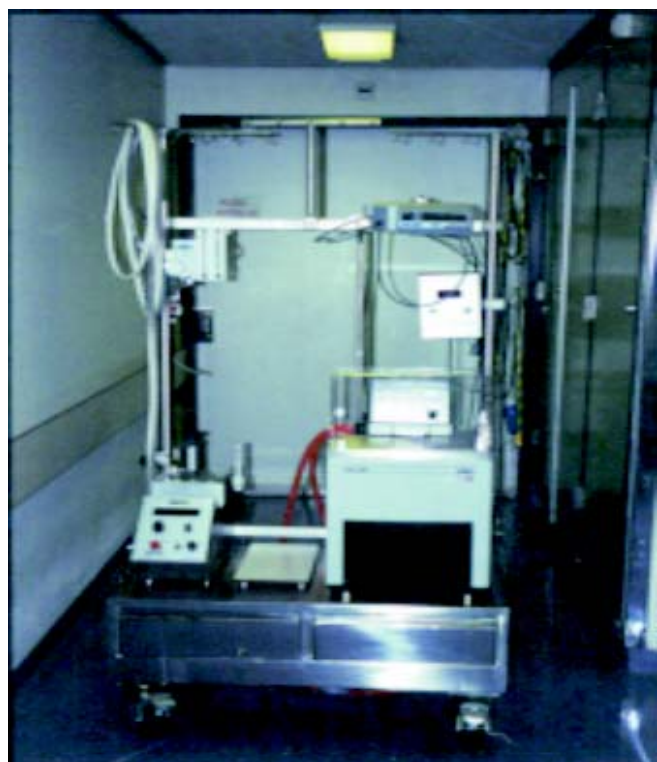


Figura 2. Sistema de perfusión del Instituto Nacional de Cancerología.

Cuadro I. Indicaciones de perfusión aislada de extremidad.

Indicaciones actuales	Indicaciones en desarrollo
Melanoma (lesiones en tránsito y primarios irresecables o con lesiones satélites y/o metastásicos)	Sarcoma de Kaposi
Sarcomas (lesiones irresecables, multicompartamentales, metastásicos, alto grado y bajo grado mayores de 8 cm)	Sarcomas (nuevas drogas: Ifosfamida, carboplatino, adriamicina)
Cáncer de piel (epidermoide y de células de Merkel avanzadas)	Sarcomas (perfusiones secuenciales)
Metástasis a piel (mama, riñón, tiroides, etc; que ameriten amputación paliativa)	
Osteosarcoma	
Fibromatosis difusas (irresecables)	

pañada también de mayor toxicidad local.^{29,30} Con el uso del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) se lograron las mejores respuestas, y en este caso sin aumento en la toxicidad local, aunque con restricciones importantes debido a la alta toxicidad sistémica, es por esto que cuando se utiliza TNF, la fuga alcanzada no debe exceder el 2%. Dada la respuesta obtenida mediante perfusión en el ámbito terapéutico, Kremenz recomendó el uso de la PAE de forma adyuvante para las lesiones



Figura 3. Reacción de la lesión primaria (melanoma acral lentiginoso) a la perfusión con melfalan.

Cuadro II. Resultados con diferentes esquemas de perfusión aislada de extremidad en melanoma.

Perfusión	Ref	Respuesta completa (%)	Respuesta parcial (%)	Respuesta global (%)
Melfalan + normotermia (37-38° C)				
a) Única	12	41	24	65
b) Melfalan secuencial (doble)	16	76	14	90
Melfalan + hipertermia leve (39-40°C)				
	17	26	36	62
	14	65	26	91
	9	82	18	100
	10	NR	NR	78
	11	60	34	94
	18	52	25	77
Melfalan + hipertermia limítrofe (40-41°C)				
	19	56	25	81
	20	81	0	81
	21	40	42	82
Melfalan + hipertermia verdadera (41.5-43°C)				
	22	36	60	96
	23	48	39	87
	24	64	27	91
Melfalan secuencial * hipertermia verdadera		90	10	100
Melfalan + FNT + INF γ				
	7	89	11	100
	25	90	10	100
	26	100	0	100
	27	64	0	64
	28	88	12	100
	29	76	16	92
	18	69	22	91
	18	78	22	100

INF: Interferón gamma; TNF: Factor de necrosis tumoral; NR: No reportado

nes con Breslow mayores de 1.5 mm con la justificación de disminuir las recaídas locales y aumentar la supervivencia.³¹ No se había realizado ningún estudio prospectivo hasta el diseñado por Ghussen et al, quien cerró prematuramente su estudio, incluyendo estadios muy diversos y heterogéneos de melanoma, la conclusión de este estudio fue de que era ampliamente recomendable, pero el reducido número de integrantes, y el cierre prematuro del estudio daban lugar a sospecha de sesgo en los resultados.³² No fue hasta que la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), el Programa de Melanoma de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la SWOG (*Southwest Oncology Group*) de Estados Unidos realizaron el principal protocolo de adyuvancia en perfusión aislada con 16 centros de recolección de pacientes y una participación muy importante de pacientes australianos. Aunque en este estudio se documentó la reducción de recurrencia local (6.6% a 3.3%) y de metástasis regionales (16.7% a 12.6%), no se observó una diferencia entre el periodo libre de metástasis a distancia ni en supervivencia global.^{65,66} Se concluye que, la perfusión regional no otorga ningún beneficio en supervivencia y por lo tanto no es recomendable su uso como adyuvante.

Perfusión aislada en sarcomas

Los sarcomas de tejidos blandos son lesiones de origen mesenquimatosos que alcanzan hasta el 1% de todos los tumores, y aunque su frecuencia es relativamente baja, la afección de pacientes entre la tercera y quinta década de la vida y la necesidad de amputación en muchos de los casos, habitualmente encontrados en estadios avanzados, hizo que se desarrollaran nuevas técnicas de preservación de extremidades. De aquí que actualmente la tasa de amputación se haya reducido en los países del primer mundo hasta en un 80%, alcanzando las tasas de salvamento de extremidad del 90% a 95%; en nuestro país se desconoce la cifra exacta, pero oscila en el Instituto Nacional de Cancerología (Dr. Cuéllar Hube, comunicación personal) alrededor del 65%. Indudablemente el desarrollo de la cirugía conservadora de extremidades, las nuevas drogas disponibles y el avance en la tecnología han logrado preservar más extremidades que nunca, y la perfusión aislada de extremidad se ha tornado una nueva opción en el manejo de estos pacientes.³³

Las opciones actuales incluyen en los pacientes con sarcomas avanzados, la quimio-radioterapia neoadyuvante.

Cuadro III. Resultados de tratamiento con QT-RT preoperatoria.

Hospital	Ref	Dosis adriamicina	Vía	RT (Gys)	Pacientes	Falla local	RPC/RG	Morbilidad grave
Illinois	46	10 mg/m ² /d x 10 días	IA	25	55	15%	NR	25%
Tricenter	47	30 mg/d x 3 días	IA	30-46	66	2%	NR	41%
Calgary	48	20-30 mg/d x 3 días	IA o IV	30	40	3%	NR	3%
Genova	49	10 mg/m ² x 5d x 5 ciclos	IV	7.5-10	34	NR	NR	NR
UCLA	50	20-30 mg/d x 3 días	IA	35	77	5%	NR	43%
		20-30 mg/d x 3 días	IA	17.5	137	12%	NR	26%
UCLA	51	30 mg/d x 3 días	IA	28	44	7%	NR	18%
		30 mg/d x 3 días	IV	28	52	10%	NR	10%
Sacramento	52	25-30 mg/d x 3 días	IA	35-40	17	0%	NR	29%
		Ifosfamida						
MD Anderson	53	2.7-16 g/m ² en 3 ciclos	IV	25-70	43	NR	14%/43%	NR
UCLA	54	ADR+CDP+IFO	IV	28	125	11%	14%/48%	24%
Mayo	55	Régimen Mayo*	IV	45	39	NR	NR	23%

* Ifosfamida + mitomicina + adriamicina + platino + GM-CSF. IA: Intra-arterial. IV: Intravenoso



Figura 4. Lesiones en tránsito por melanoma.

te (secuencial o concomitante), quimioterapia neoadyuvante, perfusión aislada de extremidad y otras modalidades de radioterapia como la braquiterapia y radioterapia intraoperatoria. Como estas dos últimas opciones generalmente requieren tumores que de inicio sean operables, haremos un análisis de las tres primeras opciones.

La supervivencia de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos de extremidades depende en última instancia del grado y tamaño tumoral, y no de la radicalidad de la cirugía inicial, es decir, la amputación no ha demostrado mejorar la supervivencia cuando ha sido comparada con la cirugía conservadora.³⁴⁻⁴⁰ Estas observaciones sugieren que cualquier tratamiento regional que aumente la posibilidad de salvamento de la extremidad no será en detrimento de la supervivencia de los pacientes.

Uno de los manejos actuales son los de quimioterapia neoadyuvante con respuestas que oscilan entre el 38% y el 47% con escasas respuestas completas,^{33,41-44} en



Figura 5. Estado de la pierna antes e inmediatamente después de la perfusión con melfalan.

el último de los estudios realizados en el Washington Cancer Institute⁴² se encontró un promedio de 95% de necrosis pero con sólo 12% de respuestas completas.

En contraste con los pobres resultados obtenidos con el uso de quimioterapia como modalidad única preoperatoria, el uso de quimioterapia y radioterapia de forma secuencial o concomitante, ha elevado las respuestas en pacientes con sarcomas inicialmente irresecables. Los resultados de la combinación de ambos tratamientos (quimioterapia y radioterapia) se muestran en el *cuadro III*. En conclusión, se puede finalizar diciendo que existe un muy buen control local, no hay diferencias entre las vías de administración (intra-arterial o intravenosa) y que la mejor combinación al momento es ifosfamida-doxorrubicina y platino asociados a radioterapia (28 Gys).^{33,53}

La perfusión aislada en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas es relativamente nuevo. La perfusión con melfalan llevaba a un reducido número de respuestas, generalmente alrededor del 10% y de corta duración, por lo que se dejó de utilizar.⁵⁵⁻⁵⁷ Con el advenimiento del factor de necrosis tumoral (TNF) la perfusión aislada fue ampliamente utilizada en varios centros de Europa con respuestas asombrosas. La combinación triple de melfalan-factor de necrosis tumoral-interferón dio la mayor tasa de respuesta patológica completa jamás obtenida (36%).^{7,58} El promedio de respuesta patológica completa es de 28% a 37%^{58,59} aunque en algunos reportes se han obtenido 70% y 100% respectivamente,^{60,61} aunque en grupos reducidos de pacientes. Para todos los estudios la tasa global de respuestas oscila al 90% con la posibilidad de realizar cirugía conservadora en el 95% de los casos. Actualmente se corren estudios fase II con nuevas drogas y fase III.

Si tomamos en cuenta la sorprendente tasa de respuestas completas y globales, así como la reducida morbilidad del procedimiento (en manos expertas alcanza tan sólo el 3% de toxicidad local grave y menos del 12% sistémica, la tasa de recurrencia local menor del 14%, comparable a la realizada con otros manejos preoperatorios) y sobre todo que la supervivencia global es igual a la obtenida con amputación, hace de la perfusión aislada de extremidad con TNF y melfalan, el tratamiento de elección para los sarcomas localmente avanzados y metastásicos.

Perfusión aislada en otros tumores

En pacientes con cáncer epidermoide y de células de Merkel de piel, en los cuales debido a la extensión

de la enfermedad son candidatos a amputación se han alcanzado tasas de respuestas patológica completa de hasta 60% y parciales de 27%.⁶² Para los osteosarcomas inoperables se ha utilizado de forma preliminar con buenos resultados.^{63,64}

Conclusión

Más de 40 años han pasado desde Creech en Nueva Orleans, desarrolló la técnica de perfusión aislada de extremidad con resultados promisorios (*Figura 5*). Las mejorías observadas en la tecnología, sobre todo en la medicina nuclear, han permitido una adecuada medición de fuga y con el desarrollo de nuevas drogas, la hacen ahora una técnica esencial en el manejo de los pacientes con melanoma y una de las mejores opciones de tratamiento neoadyuvante en sarcomas, cáncer epidermoide de piel, de células de Merkel y osteosarcoma, extendiéndose sus indicaciones a tumores metastásicos a piel, sarcoma de Kaposi y fibromatosis difusas irresecables.

Referencias

1. Creech DG. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958; 4:616-32.
2. Creech O, Ryan RF, Krementz ET. Treatment of malignant melanoma by isolation perfusion technique. *JAMA* 1959; 69: 339-43.
3. Benckhuijsen C, Kroon BB, Van Geel AN et al. Regional perfusion treatment with melphalan for melanoma in a limb: an evolution of drugs kinetics. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:157-63.
4. Lebrun J, Smets W. Regional perfusion of chemotherapeutic agents by extracorporeal circulation in melphalan. Evaluation of the results. *Acta Chir Belg* 1965; 64: 961-6.
5. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovannella BC et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. *Cancer* 1967; 20:1351-81.
6. Lejeune F. Locoregional use of TNF (tumor necrosis factor) in the treatment of malignant melanoma. *Pathol Biol* 1990; 38:883-4.
7. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ et al. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 52-60.
8. Lejeune FJ, Deloof T, Ewalenko P. Objective regression of unexcised melanoma in transit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with Melphalan. *Recent Results. Cancer Res* 1983; 86: 268-76.
9. Minor DR, Allen RE, Alberts D et al. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma. *Cancer* 1985; 55: 2638-44.
10. Skene AI, Bulman AS, Williams TR et al. Hyperthermic isolated perfusion in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb. *Br J Surg* 1990; 77: 765-7.

11. Kettelhack Ch, Kraus Th, Hupp Th. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 370-5.
12. Klasse JM, Kroon BBR, Van Geel AN et al. Systemic leakage during isolated limb perfusion for melanoma. *Br J Surg* 1993; 80:1124-6.
13. Stheling JS, Giovannella BC, De Ipolyi PD et al. Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 339-48.
14. Liénard D, Eggermont AMM, Kroon BB, Schraffordt Koops H, Lejeune FJ. Isolated Limb Perfusion in primary and recurrent melanoma: Indications and results. *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 202-9.
15. Klasse JM, Kroon BB, Van Geel AN et al. A retrospective comparative study evaluating the results of a single perfusion versus double perfusion schedule with melphalan in patients with recurrent melanoma of the lower limb. *Cancer* 1993; 71: 2990-4.
16. Rosin RD and Westbury G. Isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Practitioner* 1980; 224: 1031-6.
17. Liénard D, Eggermont AMM, Schaffrordt-Koops H et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in transit melanoma metastases. A multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res* 1999; 9: 491-502.
18. Vaglini M, Andreola S, Attili A et al. Hyperthermic antitlastic perfusion in the treatment of cancer of the extremities. *Tumori* 1985; 71: 355-9.
19. Storm FK, Morton DL. Value of therapeutic hyperthermic limb perfusion in advanced recurrent melanoma of the lower extremity. *Am J Surg* 1985; 150: 32-5.
20. Bryant PJ, Balderson GA, Mead P, Egerton WS. Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival. *World J Surg* 1995; 19: 363-8.
21. Cavaliere R, Calabro A, Di Filippo F et al. Prognostic parameters in limb recurrent melanoma treated with hyperthermic antitlastic perfusion [abstract]. Proceedings of the International Conference on Regional Cancer Treatment. *Ulm*. 1987, G7:163.
22. Di Filippo F, Calabro A, Giannarelli D et al. Prognostic variables in recurrent limb melanoma treated with hyperthermic antitlastic perfusion. *Cancer* 1989; 63: 2551-61.
23. Kroon BBR, Klasse JM, van Geel AN, Eggermont AMM. Application of hyperthermia in regional isolated perfusion for melanoma of the limbs. *Reg Cancer Treat* 1992; 4: 223-6.
24. Lejeune FJ, Lienard D, Leyvraz S, Mirimanoff RO. Regional therapy of melanoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 606-12.
25. Hill S, Fawcett WJ, Shledon J et al. Low dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. *Br J Surg* 1993; 80: 995-7.
26. Vaglini M, Belli F, Ammatuna M et al. Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high dose TNF, gamma INF and melphalan. *Cancer* 1994; 73: 483-92.
27. Eggermont AMM, Liénard D, Schraffordt Koops H et al. High dose tumor necrosis factor alpha in isolation perfusion of the limb: highly effective treatment for melanoma in transit metastases or unresectable sarcoma. *Reg cancer Treat* 1995; 7: 32-6.
28. Fraker DL, Alexander HR, Andrich M, Rosenberg SA. Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor and interferon gamma: results of tumor necrosis factor dose-escalation study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 479-89.
29. Eggermont AMM, ten Hagen TLM. Isolated Limb Perfusion for extremity soft-tissue Sarcomas, in transit metastases, and other unresectable tumors: Credits, debits and future perspectives. *Current Oncology Reports* 2001; 3: 359-67.
30. Di Filippo F, Anza M, Rossi CR et al. The application of hyperthermia in regional chemotherapy. *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 215-23.
31. Kremetz ET, Carter RD, Sutherland CM et al. Regional chemotherapy for melanoma. A 35 year experience. *Ann Surg* 1994; 220: 520-35.
32. Ghussen F, Nagel K, Groth W et al. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1984; 200: 764-6.
33. Eggermont AMM: in *Strategies in Adjuvant Therapy*. Kirkwood J. 1st Ed. 2000. Martin Dunitz Ltd. London. Pp 233-46.
34. Gustafson M, Invar M, Lev-Slush D et al. Is a local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma? *Cancer* 1991; 67: 2083-6.
35. Stotter AT, A?Hern RP, Fisher C et al. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastases and survival. *Cancer* 1990; 65: 1119-29.
36. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 646-52.
37. Kehoa ML. Adult Soft Tissue Sarcomas. Educational Book. ASCO 2002. pp 599-602.
38. McCarter MD, Jaques DP, Brennan MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11-22.
39. Espat NJ, Lewis JJ. The biological significance of failure at the primary site on ultimate survival in soft tissue sarcoma. *Sem Radiation Oncol* 1999; 9: 369-77.
40. Levine EA. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Sem Surg Oncol* 1999; 17: 23-32.
41. Cany L, Bui NB, Stockle E et al. Neoadjuvant chemotherapy and combined conservative treatment of soft tissue sarcoma in the adult. *Bull Cancer* 1992; 79: 1077-85.
42. Rahoty P, Konya A. Results of preoperative neoadjuvant chemotherapy and surgery in the management of patients with soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 641-5.
43. Meric F, Milas M, Hunt K et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity in soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3378-3383.
44. Shreyaskumar RP, Benjamin RS. New chemotherapeutic strategies for soft tissue sarcomas. *Sem Surg Oncol* 1999; 17: 47-51.
45. Levine EA, Trippon EM, Das Gupta TK. Preoperative multimodality treatment for soft tissue sarcoma. *Cancer* 1993; 71: 3685-9.
46. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB et al. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update. *Cancer* 1995; 75: 2299-306.
47. Temple WJ, Temple CL, Arthur K et al. Prospective cohort study of neoadjuvant treatment in conservative surgery of soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 586-90.
48. Toma S, Palumbo R, Vincente M et al. Concomitant doxorubicin by continuous infusion and radiotherapy at low doses in locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcoma (STS): long term results of a phase II study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 520.
49. Eiber F, Giuliano A, Huth JH et al. Neoadjuvant chemotherapy, radiation, and limited surgery for high grade sarcoma of the extremity. In: Ryan JR, Baker LO (eds): "Recent concepts in sarcoma treatment" Dordrecht. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers; 1988: 115-22.

50. Eiber F, Giuliano A, Huth JH et al. Intravenous (IV) vs intraarterial (IA) adriamycin, 2800 radiation and surgical excision for extremity soft tissue sarcoma: a randomized prospective [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 309.
51. Goodnight JE, Bargar WL, Voegeli T, Blasidell FW et al. Limb sparing surgery for extremity sarcomas after preoperative intraarterial doxorubicin and radiation therapy. *Am J Surg* 1985; 150: 109-13.
52. Cormier J, Shrayaskumar RP, Herzog C, et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer* 2001; 92: 1550-5.
53. Eiber FC, Gerald R, Eckhardt J et al. Treatment induced pathologic necrosis: A predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3203-9.
54. Edmonson JH, Petersen IA, Shives TC et al. Chemotherapy, irradiation, and surgery for function-preserving therapy of primary extremity soft tissue sarcomas. Initial treatment with ifosfamide, mitomycin, doxorubicin and cisplatin plus Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating-factor. *Cancer* 2002; 94: 786-92.
55. Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C et al. Hyperthermic anti-blastic perfusion for the treatment of soft tissue limb sarcoma. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 2): S71-4.
56. Rossi CR, Vecchiato A, Da Pian PP et al. Adriamycin in hyperthermic perfusion for advanced limb sarcomas. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 2): S111-3.
57. Lejeune FJ, Kroon BBR, Di Filippo et al. Isolated limb perfusion. The European experience. *Surg Oncol Clin* 2001; 10: 821-32.
58. Eggermont AMM, Schrafordt Koops, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996; 224: 756-764.
59. Eggermont AMM, Schrafordt Koops, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with high dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon gamma and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas. A multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2653-65.
60. Hill S, Thomas JM. Low dose tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. Results from a pilot study performed in the United Kingdom. *Melanoma Res* 1994; 4(Suppl 1): 31-4.
61. Santinami M, Deraco M, Azzarelli A et al. Treatment of recurrent sarcoma of the extremities by isolated limb perfusion using tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Tumori* 1996; 82: 579-84.
62. Olieman AF, Liénard D, Eggermont AM et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha, interferon gamma and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities. A multicenter study. *Arch Surg* 1999; 134: 303-7.
63. Bickels J, Manusama ER, Gutman M et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for unresectable bone sarcomas of the lower extremity. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 509-14.
64. Daryanani D, De Vries EG, Guchelar HJ et al. Hyperthermic isolated regional perfusion of the limb with carboplatin. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 792-7.
65. Rossi RC, Foletto M, Pilati P, Mocellin S, Lise M. Isolated Limb Perfusion in advanced cutaneous Melanoma. *Sem Oncol* 2002; 29(4): 400-9.
66. Eggermont AMM, Martin Gore. European approach to Adjuvant treatment to intermediate and high risk Malignant Melanoma. *Sem Oncol* 2002; 29(4): 382-8.

Correspondencia:

Dr. Héctor Martínez Saíd
 Puente de Piedra # 150. Torre II. PB
 Col. Toriello Guerra. México, D.F.
 14050 México
 Tel: 5424-7233 y 5424-7232
 E-mail: mtzsaid@hotmail.com

