

Perfusión de miembro aislado en el tratamiento del melanoma y del sarcoma de partes blandas

Isolated limb perfusion for locally advanced melanoma and soft tissue sarcoma.

Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007/10

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Perfusión de miembro aislado en el tratamiento del melanoma y del sarcoma de partes blandas

Isolated limb perfusion for
locally advanced melanoma
and soft tissue sarcoma.

Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007/10

Moreno Ramírez, David

Perfusión de miembro aislado en el tratamiento del melanoma y del sarcoma de partes blandas. David Moreno Ramírez, Luis de la Cruz Merino, Lara Ferrándiz Pulido, Adoración Nieto García, Román Villegas Portero.— Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

121 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Melanoma / quimioterapia 2. Sarcoma / quimioterapia 3. Quimioterapia del Cáncer por Perfusión Regional / métodos I. de la Cruz Merino, Luis II. Ferrándiz Pulido, Lara III. Nieto García, Adoración IV Villegas Portero, Román V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VI. España. Ministerio de Sanidad y Política Social VII. España. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud, Consejería de Salud, Junta de

Andalucía

Autores: David Moreno Ramírez¹, Luis de la Cruz Merino², Lara Ferrándiz Pulido¹, Adoración Nieto García³, Román Villegas Portero⁴.

¹*Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica Hospital Virgen Macarena. Sevilla*

²*Servicio de Oncología Médica Hospital Virgen Macarena. Sevilla.*

³*Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.*

⁴*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Sevilla.*

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-96990-36-4

NIPO: 477-10-050-7

Depósito Legal: SE-5.141/2010

Imprime: Tecnographic, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Perfusión de miembro aislado en el tratamiento del melanoma y del sarcoma de partes blandas

Isolated limb perfusion for locally advanced melanoma and soft tissue sarcoma.

Executive summary

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes revisores externos:

- Dr. Rafael Botella Estrada. *Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia-España.*
- Dr. Joseph Malveyh Gilera. *Servicio de Dermatología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona-España.*
- Dr. Pedro Redondo Bellón. *Servicio de Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona-España.*
- Prof. Carlos Ferrándiz Foraster. *Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona-España.*
- Prof. Francisco M. Camacho Martínez. *Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla-España.*
- Dr. Manuel Codes Manuel de Villena. *Servicio de Oncología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla-España.*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	21
Introducción	23
Objetivos	27
Material y Métodos	29
Estrategia de búsqueda	29
Selección de la evidencia disponible	29
Criterios de inclusión	30
Criterios de exclusión	31
VARIABLES DE ESTUDIO	31
Medidas de resultados de efectividad o respuesta terapéutica	31
Otros conceptos y definiciones	34
Tratamiento estadístico	40
Resultados	41
Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma cutáneo	45
Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado irresecable	47
Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado resecable –pma adyuvante–.	71
Perfusión del miembro aislado en otros escenarios clínicos de melanoma	73
Factores predictivos de respuesta y supervivencia en el tratamiento del melanoma con perfusión del miembro aislado	74
Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del sarcoma de partes blandas	77

Perfusión terapéutica del miembro aislado en el paciente con sarcoma de partes blandas irresecable de las extremidades	79
Factores predictivos de respuesta y supervivencia en el tratamiento del sarcoma de partes blandas con perfusión del miembro aislado	88
Perfusión del miembro aislado en el paciente con melanoma vs. sarcoma de partes blandas	90
Toxicidad de la perfusión del miembro aislado	92
Toxicidad regional	93
Factores predictivos de toxicidad	100
Toxicidad sistémica	101
Conclusiones	105
Limitaciones	107
Referencias	111
Anexos	117
Anexo 1: Clasificación ECOG <i>performance status</i> para la medición del estado funcional y sintomático del paciente	117

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Rangos de temperatura para la práctica de perfusión del miembro aislado	26
Tabla 2.	Escala de Wieberdink para toxicidad regional de la perfusión del miembro aislado	33
Tabla 3.	Concepto de melanoma localmente avanzado.	34
Tabla 4.	Criterios clínicos y radiológicos de irreseabilidad en el paciente con melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas.	35
Tabla 5.	Estadaje clínico del melanoma. Clasificación MD Anderson	36
Tabla 6.	Melanoma cutáneo. Clasificación TNM (AJCC de 2002)	37
Tabla 7.	Melanoma cutáneo. Estadios clínicos (AJCC de 2002)	38
Tabla 8.	Sistema SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>) Clasificación del nivel de evidencia	39
Tabla 9.	Sistema SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>) Grados de recomendación	39
Tabla 10.	Estudios de perfusión del miembro aislado incluidos en la revisión sistemática	42
Tabla 11.	Estudios seleccionados de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del paciente con melanoma	45
Tabla 12.	Estudios sobre PMA en melanoma localmente avanzado irreseable y sarcoma de partes blandas. Medidas de resultado identificadas	48
Tabla 13.	Respuesta terapéutica en estudios de evaluación de la perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseable	49
Tabla 14.	Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado en el paciente con melanoma localmente avanzado	50
Tabla 15.	Respuesta terapéutica a la perfusión del miembro aislado con melfalán en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseable	51
Tabla 16.	Respuesta terapéutica a la perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseable.	51

Tabla 17.	Respuesta terapéutica en pacientes tratados con melfalán y melfalán-TNF	52
Tabla 18.	Estudios comparativos PMA-melfalán vs PMA-melfalán-TNF	54
Tabla 19.	Estudios de respuesta terapéutica a la perfusión del miembro aislado con interferón	54
Tabla 20.	Estudio comparativo PMA con interferón y sin interferón	55
Tabla 21.	Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado seguida de interferón subcutáneo frente a la perfusión sin interferón	56
Tabla 22.	Respuesta terapéutica de la PMA con regímenes quimioterápicos diferentes a melfalán y melfalán-TNF	57
Tabla 23.	Respuesta terapéutica en pacientes tratados con diferentes regímenes de temperatura	57
Tabla 24.	Respuesta terapéutica en regímenes de perfusión con dosis de TNF normales y reducidas	59
Tabla 25.	Estudio comparativo de primera perfusión del miembro aislado vs perfusiones sucesivas	59
Tabla 26.	Estudio comparativo de PMA sucesiva frente a tratamiento quirúrgico y quimioterapia para recurrencia locorregional después de respuesta completa a PMA	60
Tabla 27.	Estudios de supervivencia en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable tratados con perfusión del miembro aislado	61
Tabla 28.	Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma localmente avanzado tratados con perfusión de miembro aislado	62
Tabla 29.	Supervivencia global en pacientes con melanoma localmente avanzado tratados con perfusión de miembro aislado	63
Tabla 30.	Resultados de supervivencia global y libre de enfermedad en estudios de perfusión del miembro aislado con melfalán	64
Tabla 31.	Resultados de supervivencia global y libre de enfermedad en estudios de perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF	65
Tabla 32.	Estudio comparativos PMA-melfalán vs PMA-melfalán-TNF	66

Tabla 33.	Resultados de recurrencia local y a distancia en estudios de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado irresecable	67
Tabla 34.	Recurrencia locorregional en pacientes tratados con melfalán y melfalán-TNF	69
Tabla 35.	Estudios comparativos PMA-melfalán vs PMA-melfalán-TNF	69
Tabla 36.	Resultados de amputaciones evitadas mediante perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado irresecable	70
Tabla 37.	Estudio comparativos de efectividad terapéutica de la PMA en pacientes mayores y menores de 75 años	71
Tabla 38.	Estudios de evaluación de la perfusión del miembro aislado como tratamiento adyuvante de la exéresis quirúrgica del melanoma localmente avanzado	72
Tabla 39.	Estudios comparativos PMA adyuvante vs cirugía del melanoma localmente avanzado	73
Tabla 40.	Factores predictivos de respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con melanoma localmente avanzado irresecable tratados con perfusión del miembro aislado	75
Tabla 41.	Estudios seleccionados de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del paciente con sarcoma de partes blandas irresecable	78
Tabla 43.	Respuesta terapéutica en estudios de evaluación de la perfusión del miembro aislado en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable de las extremidades.	80
Tabla 44.	Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado en el paciente con sarcoma de partes blandas (n=15 estudios, 1.212 perfusiones)	81
Tabla 45.	Respuesta terapéutica en pacientes tratados con sarcoma de partes blandas tratados con perfusión de miembro aislado con melfalán-TNF	81
Tabla 46.	Respuesta terapéutica a la perfusión del miembro aislado con diferentes regimenes de dosis de TNF en el tratamiento del sarcoma de partes blandas irresecable	82
Tabla 47.	Tasa de amputaciones evitadas mediante perfusión del miembro aislado en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable de las extremidades.	84

Tabla 48.	Amputaciones evitadas mediante diferentes dosis de TNF en perfusión del miembro aislado	85
Tabla 49.	Resultados de supervivencia en pacientes con sarcoma de partes blandas tratados mediante perfusión del miembro aislado	86
Tabla 50.	Resultados de recurrencia en pacientes con sarcoma de partes blandas tratados mediante perfusión del miembro aislado	87
Tabla 51.	Factores predictores de respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable tratados con perfusión del miembro aislado	89
Tabla 52.	Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado en el melanoma localmente avanzado y el sarcoma de partes blandas.	91
Tabla 53.	Estudios comparativos de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas irresecable de extremidades.	92
Tabla 54.	Resultados de toxicidad locorregional de los estudios de perfusión del miembro aislado (n=2.644 perfusiones)	94
Tabla 55.	Resultados de toxicidad regional en los estudios sobre perfusión del miembro aislado	94
Tabla 56.	Resultados de toxicidad regional en la serie global de estudios, en estudios de perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF y melfalán como única droga profundida.	96
Tabla 57.	Estudios comparativos de toxicidad regional en pacientes tratados con perfusión del miembro aislado con y sin TNF	97
Tabla 58.	Toxicidad regional de pacientes tratados mediante perfusión del miembro aislado con diferentes dosis de TNF	98
Tabla 59.	Toxicidad regional de la perfusión del miembro aislado en pacientes mayores de 75 años	99
Tabla 60.	Toxicidad regional de la perfusión del miembro aislado en pacientes mayores y menores de 75 años	99
Tabla 61.	Factores predictivos de toxicidad regional en pacientes tratados con perfusión del miembro aislado	101
Tabla 62.	Resultados de toxicidad sistémica en estudios de perfusión del miembro aislado	103

Tabla 63.	Resultados de mortalidad en estudios de perfusión del miembro aislado	104
Tabla 64.	Episodios trombóticos en estudios de perfusión del miembro aislado	104
Figura 1.	Esquema del circuito de circulación extracorpórea establecido para la perfusión del miembro aislado	27
Figura 2.	Proceso de selección de estudios	41
Figura 3.	Tipos de estudios incluidos en la revisión sistemática ⁴⁶	44
Figura 4.	Distribución de los estudios incluidos en función del diseño metodológico	44
Figura 5.	Procesos neoplásicos sobre los que se seleccionaron estudios de evaluación de la perfusión del miembro aislado	44
Figura 6.	Regímenes de quimioterápicos en perfusión del miembro aislado evaluadas en estudios sobre pacientes con melanoma cutáneo	46
Figura 7.	Régimen de temperatura empleado en los estudios de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma cutáneo.	47
Figura 8.	Respuesta completa en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	48
Figura 9.	Respuesta global en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	50
Figura 10.	Respuesta global en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado con melfalán y melfalán-TNF en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	52
Figura 11.	Mediana y rangos de respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado con melfalán y melfalán-TNF en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	52
Figura 12.	Mediana y rangos de respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado bajo hipertermia y normotermia en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	58

Figura 13. Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	62
Figura 14. Intervalo de supervivencia libre de enfermedad en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	63
Figura 15. Supervivencia global a los 5 años en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	63
Figura 16. Supervivencia global a los 5 años en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF y melfalán en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	65
Figura 17. Recurrencia en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	68
Figura 18. Mediana y rangos de intervalo libre de recurrencia de la perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.	68
Figura 19. Respuesta global en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con sarcoma de partes blandas irreseccable.	81
Figura 20. Recurrencia en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con sarcoma de partes blandas irreseccable.	88
Figura 21. Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado en el melanoma localmente avanzado y el sarcoma de partes blandas. Representación de medianas y rangos.	91

Resumen ejecutivo

Título: Perfusión de miembro aislado en el tratamiento del melanoma y del sarcoma de partes blandas.

Autores: David Moreno Ramírez, Luis de la Cruz Merino, Lara Ferrándiz Pulido, Adoración Nieto García, Román Villegas Portero

Introducción

La quimioterapia intraarterial (QTIA) es un procedimiento terapéutico que consiste en la administración de un agente quimioterápico a un área anatómica determinada afectada por lesiones neoplásicas no tributarias de tratamiento quirúrgico, evitando de esta forma la toxicidad relacionada con la administración sistémica del citostático. La metodología de QTIA de mayor aplicación clínica es la perfusión de miembro aislado (PMA) o perfusión hipertérmica de miembro aislado, entre cuyas indicaciones con un mayor número de estudios disponibles se encuentran el melanoma cutáneo localmente avanzado y el sarcoma de partes blandas.

Objetivo

El objetivo del presente informe es analizar la efectividad terapéutica y la toxicidad sistémica y local de la perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma y del sarcoma de partes blandas.

Material y método

Revisión sistemática de la literatura existente sobre la PMA en pacientes con melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas irresecable localizado en las extremidades. Se realizaron búsquedas sin límite temporal en MEDLINE y EMBASE de estudios que cumplieren con los criterios de inclusión sobre el tipo de intervención (perfusión normo o hipertérmica de miembro aislado con melfalán±TNF u otros fármacos), medidas de resultado finales (respuesta clínica, amputaciones evitadas, supervivencia, toxicidad), y escenarios clínicos (melanoma localmente avanzado, estadio IIIB y IIIC de la AJCC 2002 y sarcoma localmente avanzado e irresecable de las extremidades). Para la asignación de niveles de evidencia y grados de recomendación se utilizó el sistema SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).

Resultados

Un total de 43 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática con un predominio de estudios observacionales (80,95%), seguido de estudios aleatorizados controlados (9,52%) y cuasi-experimentales (9,52%). Un 53,49% de los estudios evaluaban la PMA en pacientes con melanoma, mientras que el 39,53% incluyeron pacientes con sarcoma de partes blandas, con el 6,98% de los estudios evaluando ambos procesos neoplásicos.

En cuanto al melanoma, en los diferentes estudios se evaluaron un total 1.825 perfusiones, siendo la perfusión con melfalán-TNF el régimen terapéutico más frecuentemente utilizado (54,17% de los estudios), seguido por la perfusión de melfalán (33,33%) y de otros quimioterápicos (16,67%). El régimen de temperatura más empleado fue la hipertermia (79,17%). La mediana de respuesta terapéutica completa de la PMA en el paciente con melanoma localmente avanzado fue de 58,20% (rango: 4,00%-89,00%) con una mediana de respuesta global de 90,35% (rango: 64,00%-100,00%) (nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta clínica obtenida en las perfusiones con melfalán-TNF respecto al melfalán (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A). La mediana de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 39,45% (rango: 16,00%-53,40%), con una mediana de período libre de enfermedad de 16,40 meses (rango: 6,00-26,00 meses). La recurrencia locorregional fue de 40,50% (rango: 15,00%-56,00%).

Se evaluaron un total de 1.212 perfusiones practicadas en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable de extremidades, siendo todas las perfusiones realizadas mediante hipertermia leve o verdadera y siendo la combinación de melfalán-TNF el régimen terapéutico más utilizado (n=1.013 perfusiones). La mediana de respuesta terapéutica completa de la PMA en el paciente con sarcoma de partes blandas irresecable fue de 32,00% (rango: 8,00%-100,00%) con una mediana de respuesta global de 74,50% (rango: 53,00%-97,00%) (nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B). La mediana de la tasa de amputaciones evitadas fue del 82,00% (rango: 73,00%-92,30%) (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A). La mediana del intervalo libre de enfermedad después de la PMA fue de 16,00 meses (rango: 5,00-29,00 meses). La mediana de recurrencia locorregional fue de 37,80% (rango: 9,10%-59,00%) (nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B).

La mediana de la frecuencia de toxicidad regional grave, grados IV y V de Wieberdink, fue del 3,00% y 1,08% respectivamente (nivel de evidencia Ia, grado de recomendación A).

Conclusiones

Según los resultados obtenidos de esta revisión sistemática, la PMA es una técnica efectiva en la obtención de respuesta terapéutica objetiva en el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado de las extremidades y en el sarcoma de partes blandas (grado de recomendación B), siendo además una técnica segura con una baja frecuencia de toxicidad regional grave (grado de recomendación A) y de toxicidad sistémica grave (grado de recomendación B).

Sin embargo, la escasez de estudios experimentales seleccionados representa una limitación para la emisión de recomendaciones, las cuales derivan de un nivel de evidencia medio.

Executive summary

Title: Isolated limb perfusion for locally advanced melanoma and soft tissue sarcoma.

Authors: David Moreno Ramírez, Luis de la Cruz Merino, Lara Ferrándiz Pulido, Adoración Nieto García, Román Villegas Portero.

Background

Isolated limb perfusion (ILP), the most common approach of intra-arterial chemotherapy, involves the administration of a chemotherapeutic agent through an extracorporeal circulatory circuit which allows the delivery of high doses of drugs directly into the involved limb. Locally advanced cutaneous melanoma and soft tissue sarcoma of the limbs have been the most evaluated applications of ILP to date.

Aim

To evaluate the clinical efficacy and toxicity of isolated limb perfusion in the management of patients with unresectable locally advanced melanoma and soft tissue sarcoma of the limbs.

Material and methods

Systematic review of literature on ILP in patients with unresectable locally advanced melanoma and soft tissue sarcomas of the limbs. MEDLINE, and EMBASE searches were conducted to identify studies that fulfilled inclusion criteria based on the type of intervention (hyper or normothermic isolated limb perfusion with melfalan±TNF, or other drugs), outcome endpoints (clinical response, survival, toxicity), and clinical settings (locally advanced melanoma, AJCC 2002 stage IIIB-IIIC, and unresectable soft tissue sarcoma of the limb). To allocate level of evidence and grade of recommendation the SIGN system was applied (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

Results

A total of 43 studies were included in the systematic review with a clear predominance of observational studies (80.95%) followed by randomized controlled trials (9.52%) and quasi-experimental studies (9.52%). The 53.49% of the studies evaluated the technique in patients with melanoma, while 39.53% did it in patients with soft tissue sarcoma and 6.98%

evaluated it in both malignancies. Regarding melanoma, the studies included a total of 1,825 perfusions performed, the melfalan-TNF schedule being the main ILP modality applied (54.17% studies), followed by the melfalan-ILP therapy (33.33%), and other drugs (16.67%). Hyperthermia was imposed in 79.17% of the series against 12.50% of series analysing normotermic ILP. In unresectable locally advanced melanoma, the median complete response obtained was 58.20% (rank: 25.00%-89.00%) with a median overall response of 90.35% (rank: 64.00%-100.00%) (level of evidence IIa, grade of recommendation B). There was no significant difference between the clinical responses accomplished by the melfalan-TNF schedule against the melfalan-ILP (level of evidence Ib, grade of recommendation A). The median 5-year disease-free survival in the studies selected was of 39.45% (rank: 16.00%-53.40%), with a median free-disease interval of 16.40 months (rank: 6.00-26.00 months). The recurrence rate observed after ILP was of 40.50% (rank: 15.00%-56.30%).

A total of 1,212 perfusions were evaluated in patients with unresectable soft tissue sarcoma of the limbs, all the perfusions being made under mild or true hyperthermia. The combined schedule melfalan-TNF was the most commonly analysed ILP modality (n=1,013 perfusions). The median rate of complete response after ILP in patients with unresectable soft tissue sarcoma of the limb was of 32.00% (rank: 8.00%-100.00%), with a median global response of 74.50% (rank: 53.00%-97.00%) (level of evidence IIa, grade of recommendation B). The median limb salvage rate was of 82.00% (rank: 73.00%-92,30%) (level of evidence Ib, grade of recommendation A). The median free-disease interval after ILP was 16.00 months (rank: 5.00-29.00 months). The median recurrence rate observed after ILP was 37.80% (rank: 9.10%-59.00%) (level of evidence IIa, grade of recommendation B). The median percentage of severe regional toxicity, Wieberdink IV and V grades, was 3,00% and 1,08%, respectively (level of evidence Ia, grade of recommendation A).

Conclusions

The evidence currently available on ILP places this technique as an effective approach for the management of patients with unresectable locally advanced melanoma and soft tissue sarcoma of the limbs (grade of recommendation B). Moreover, it is also a safe procedure with a low frequency of severe regional toxicity (grade of recommendation A) and systemic toxicity (grade of recommendation B).

Nevertheless, the lack of experimental trials hinders the proposal of recommendations about the suitability of ILP in different clinical settings.

Introducción

La quimioterapia intraarterial (QTIA) es un procedimiento terapéutico que consiste en la administración de un agente quimioterápico a un área anatómica determinada afectada por lesiones neoplásicas no tributarias de tratamiento quirúrgico, evitando de esta forma la toxicidad relacionada con la administración sistémica del citostático. La metodología de QTIA de mayor aplicación clínica es la perfusión de miembro aislado (PMA) o perfusión hipertérmica de miembro aislado. Representa una alternativa adecuada a la quimioterapia sistémica, la radioterapia y especialmente a la amputación del miembro afectado. Aunque esta metodología terapéutica ha sido probada en numerosos tipos tumorales como osteosarcomas y metástasis óseas de tumores sólidos de diferente estirpe, sus resultados más favorables han sido comunicados en pacientes con metástasis locorregionales de melanoma y en pacientes con sarcomas de partes blandas, ambos localizados en las extremidades¹.

La base metodológica de la técnica consiste en practicar un aislamiento circulatorio del miembro afectado por el tumor, para una vez conseguido éste proceder a la administración del quimioterápico exclusivamente al área anatómica aislada (miembro superior o inferior). De esta forma se obtienen concentraciones máximas del agente quimioterápico en el área afectada por el tumor con una mínima toxicidad sistémica².

La PMA fue descrita por Creech y Krentz en 1956³ en un intento de aplicar las nuevas técnicas de cirugía cardiovascular permitiendo la administración de altas dosis de quimioterapia regional en una extremidad mediante un circuito que aislase la arteria y vena principal de dicha extremidad. Ya desde este estudio de Creech y cols. el tratamiento del melanoma cutáneo y del sarcoma de partes blandas (SPB) de las extremidades fueron las indicaciones en las que se obtuvieron los resultados más beneficiosos^{3, 4}. Sin embargo, los excelentes resultados obtenidos en el tratamiento del melanoma localmente avanzado mediante la perfusión de quimioterápicos como melfalán, actinomicina, doxorubicina y cisplatino, se contrarrestaban con los desalentadores resultados obtenidos en pacientes con sarcomas de partes blandas con las mismas drogas⁵. Esta situación cambió drásticamente con la introducción del factor de necrosis tumoral- α (TNF), molécula disponible para uso clínico desde 1985⁶. Se comprobó que la asociación de melfalán con TNF en el SPB inducía una elevada tasa de respuestas. Sin embargo, la quimioterapia con TNF llevaba asociada toxicidad sistémica derivada de fugas de la droga hasta la circulación sistémica, lo que originaba toxicidad con riesgo vital por hiperpermeabilidad capilar

y cuadros shock séptico-*like*⁶; el control exhaustivo de fugas durante la perfusión intraarterial era, por tanto, mandatorio para evitar dicha toxicidad del TNF⁷.

Con estos antecedentes se presenta al PMA como una alternativa terapéutica para pacientes con melanoma y sarcoma de partes blandas localmente avanzado no tributarios de tratamiento quirúrgico, y en los que otras opciones como la quimioterapia sistémica o la radioterapia no ofrecen resultados favorables. La PMA evita, además, la importante toxicidad asociada a regímenes de quimioterapia sistémica.

El ámbito de realización de la PMA es un centro hospitalario dotado de servicios de cirugía cardiovascular, oncología médica, medicina nuclear, y servicios y unidades paralelos (UCI, anestesiología, perfusionista, dermatología-unidades de melanoma, etc.). Por ello, los profesionales responsables de la técnica se deben organizar en equipos multidisciplinares con un alto nivel de coordinación. El medio físico de realización de la técnica es un quirófano con la dotación habitual para la práctica de cirugía cardiovascular, incluido el sistema de circulación extracorpórea. También se precisa de material específico como dispositivos de calentamiento de extremidad y gammacámaras para detección de radioisótopos circulantes.

La PMA es un procedimiento terapéutico de un elevado nivel de complejidad; su coste resulta igualmente elevado, no solo por los recursos técnicos empleados, sino por el importante número de profesionales necesarios para el desarrollo del procedimiento. Los condicionantes y pre-requisitos para el desarrollo de la técnica son, por tanto, numerosos.

Después de más de 35 años de experiencia en PMA los resultados publicados han sido generalmente favorables. Sin embargo, el cuerpo de evidencia disponible sobre esta técnica se basa en estudios de metodología heterogénea y con numerosas limitaciones que ha dificultado hasta ahora la extracción de conclusiones sobre esta técnica. La ya mencionada complejidad de la técnica, que limita su desarrollo a centros muy concretos, ha dificultado la puesta en marcha de estudios comparativos multicéntricos que permitiesen definir aquellos escenarios clínicos y regímenes terapéuticos en los que la PMA resulta verdaderamente beneficiosa.

Por todo ello, una revisión exhaustiva de la literatura sobre esta técnica ayudaría a la delimitación de estos escenarios y a la toma de decisiones clínicas y de gestión sobre la perfusión del miembro aislado. Además, una vez alcanzadas conclusiones claras sobre su efectividad clínica será preciso, como paso previo a la implementación de la técnica, una definición clara de aspectos organizativos, formativos y de competencias de los profesionales implicados en el desarrollo de la misma (oncólogos, cirujanos cardiovasculares, perfusionistas, médicos de medicina nuclear y dermatólogos), así como de los requisitos mínimos a cumplir por los centros sanitarios de referencia para esta técnica.

Descripción de la técnica

Bajo anestesia general el quipo de cirugía cardiovascular procede a la conexión de la arteria y vena principales de la extremidad afectada a un sistema de circulación extracorpórea oxigenado mediante la incisión y cateterización de la arteria y vena ilíaca externa, femoral o poplítea para la perfusión del miembro inferior, o de la arteria y vena axilar en el caso de la perfusión de la extremidad superior. Una vez conectada la circulación al sistema extracorpóreo se procede a la ligadura de los vasos colaterales y compresión proximal al área de perfusión mediante torniquete practicado con tubo de silicona colocado a la altura de la raíz de la extremidad correspondiente, área axilar o inguinal⁷. De esta forma la circulación de la extremidad queda completamente aislada de la circulación sistémica (Figura 1).

Una vez asegurado el aislamiento y alcanzada la temperatura de perfusión con la extremidad cubierta con una manta térmica, se incluye el quimioterápico en el circuito, procediendo a la recirculación del mismo durante 60 a 90 minutos en función de la localización, droga administrada y protocolo aplicado. La perfusión de melfalán, fármaco estándar en PMA, se lleva a cabo habitualmente a dosis de 10mg/l de tejido perfundido en el caso de la extremidad inferior, y 13mg/l para la extremidad superior⁷. Las dosis estándar de TNF en perfusión son de 4mg en el caso del tratamiento de una extremidad inferior y de 3mg en el caso de extremidades superiores. Una vez completado el ciclo de perfusión se inicia el lavado del circuito con una solución electrolítica, reconstitución de la anatomía vascular de la extremidad, liberación del torniquete y desconexión del circuito extracorpóreo.

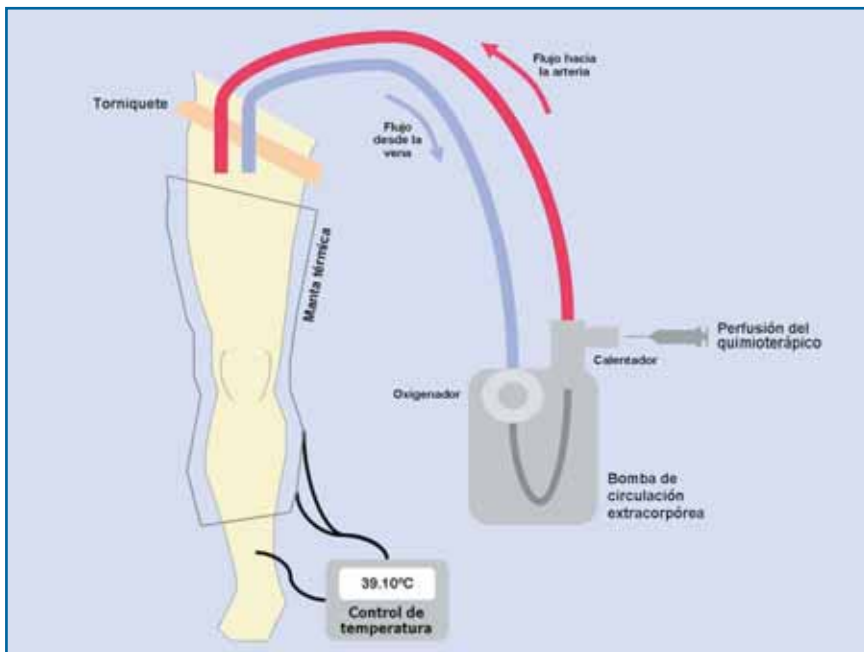
En relación con el régimen de temperatura bajo el que se practica la PMA, la perfusión a temperaturas elevadas ha demostrado mejorar la liberación del quimioterápico en los tejidos y su captación por las células neoplásicas. Estos regímenes de temperatura han evolucionado a lo largo del tiempo y en función de los quimioterápicos perfundidos. Inicialmente, la perfusión de melfalán se completaba en condiciones de normotermia (37°-38°C) mientras que la perfusión de TNF se desarrollaba siempre en hipertermia (>38°C). Actualmente, la tendencia es hacia la realización de ciclos de perfusión bajo hipertermia ligera (39°-40°C), independientemente del fármaco administrado⁷. En tanto que la temperatura de perfusión es un factor de toxicidad regional, las condiciones de temperatura alcanzadas son cuidadosamente monitorizadas durante la intervención. Los rangos de temperatura bajo los que se han completado perfusiones del miembro aislado se describen en la siguiente tabla (Tabla 1):

Tabla 1. Rangos de temperatura para la práctica de perfusión del miembro aislado⁷

		Rango
Normotermia		37°-38°C
Hipertermia	Ligera	39°-40°C
	Limitrofe	40°-41°C
	Verdadera	>41°C

Otro aspecto del máximo interés durante la PMA es el control de fugas de los quimioterápicos perfundidos más allá del circuito de perfusión, alcanzando la circulación sistémica y provocando toxicidad sistémica que puede llegar a ser grave⁸. El control de fugas puede llevarse a cabo mediante la medición de temperaturas proximal y distal al área de compresión; no obstante, especialmente en los casos de perfusión con TNF se precisa una detección más exacta de fugas, para lo que se inyecta en el circuito de perfusión un radiotrazador (iodo¹³¹ o Tc⁹⁹) cuya fuga hacia la circulación sistémica es detectada mediante una gammacámara localizada a nivel preesternal⁹.

Figura 1. Esquema del circuito de circulación extracorpórea establecido para la perfusión del miembro aislado



Objetivos

El objetivo principal del desarrollo del presente informe de evaluación consiste en analizar la efectividad terapéutica y la toxicidad sistémica y local de la perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado y del sarcoma de partes blandas irresecable de las extremidades.

Material y Métodos

Los objetivos previamente definidos se extraerán mediante una revisión sistemática de la literatura existente sobre el tema, operativizando los objetivos en las siguientes preguntas de investigación:

¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva en el tratamiento del paciente con melanoma cutáneo localmente avanzado de las extremidades?

¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva como adyuvante del tratamiento quirúrgico de metástasis locorregionales de melanoma de las extremidades?

¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva en el tratamiento adyuvante del melanoma cutáneo primario de alto riesgo de las extremidades?

¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva en el tratamiento del paciente con sarcoma de partes blandas de las extremidades?

¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva como adyuvante del tratamiento quirúrgico del sarcoma de partes blandas de las extremidades?

¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica segura para el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas de las extremidades?

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas sin límite temporal en Medline y en EMBASE, centradas en la efectividad terapéutica y toxicidad de la perfusión del miembro aislado en el tratamiento del paciente con melanoma y sarcoma de partes blandas.

La búsqueda se completó con la revisión de las listas de referencias de los artículos incluidos y revisiones sistemáticas existentes no incluidas en esta revisión.

Selección de la evidencia disponible

Los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda fueron seleccionados siguiendo las siguientes etapas desarrolladas por 3 investigadores de forma

independiente y resolviendo mediante consenso los casos de desacuerdo:

1. Selección de artículos de la lista inicialmente localizada en base a título y resumen, para su recuperación a texto completo.
2. Aplicación de criterios de inclusión-exclusión sobre los artículos recuperados a texto completo.

Criterios de inclusión

Tipo de intervención. Estudios de evaluación de las siguientes modalidades de perfusión del miembro aislado:

Perfusión hipertérmica del miembro aislado.

Perfusión normotérmica del miembro aislado.

Perfusión del miembro aislado con melfalán y/o TNF y/o interferón.

Perfusión del miembro aislado con otros quimioterápicos y/o fármacos biológicos

Los estudios incluidos tenían que describir pormenorizadamente el procedimiento seguido y los fármacos perfundidos para la realización de la técnica.

Medidas de resultado: Efectividad terapéutica. Los estudios incluidos tenían que evaluar al menos una de las siguientes medidas de efectividad terapéutica:

Respuesta objetiva clínica, expresada en términos de respuesta completa, respuesta parcial, respuesta global y no respuesta o estabilización.

Amputaciones evitadas.

Supervivencia libre de enfermedad o recaída.

Supervivencia libre de progresión.

Supervivencia global.

Medidas de seguridad. Los estudios incluidos tenían que evaluar la seguridad de la perfusión del miembro aislado en términos de:

Toxicidad regional.

Toxicidad sistémica.

Diseño del estudio. Ensayos clínicos controlados (fases I-IV), estudios de cohortes, estudios casos-control, series de casos, estudios transversales, estudios económicos. Las revisiones sistemáticas y meta-análisis fueron incluidos para la revisión de listas de referencia y discusión.

Población del estudio

Pacientes con melanoma, primario, recurrente o metastásico, localmente avanzado tratados mediante perfusión del miembro aislado.

Pacientes con sarcoma de partes blandas, primario, recurrente o metastásico, localmente avanzado tratados mediante perfusión del miembro aislado.

No se establecieron límites en base a las características demográficas (edad, sexo), ni a las situaciones clínicas de los pacientes incluidos en los estudios.

Criterios de exclusión

Estudios de infusión del miembro aislado.

Quimioterapia intrarterial de otros órganos (p. ej. hígado).

Idiomas diferentes al español e inglés.

Estudios que no describiesen con claridad el procedimiento de PMA empleado, régimen de temperatura y quimioterápicos administrados.

Estudios que no comunicasen ningún parámetro de eficacia.

Estudios que no evaluaran la seguridad del procedimiento.

Estudios económicos basados en presunciones y estimaciones teóricas.

Cartas al director, editoriales, artículos de opinión y revisiones.

Los estudios en los que los pacientes recibieron varias opciones terapéuticas y en los que no se pudieron extraer de forma independiente los resultados derivados de la PMA fueron excluidos.

Estudios a cuyos pacientes se aplicaron protocolos diagnóstico-terapéuticos actualmente obsoletos. Por ejemplo, estudios en los que se practicaba linfadenectomía electiva. Este criterio fue el motivo principal de la exclusión de estudios desarrollados con anterioridad a 1990.

Variables de estudio

Medidas de resultados de efectividad o respuesta terapéutica

Miller *et al.* publicaron en 1981 los criterios de la OMS para la evaluación de la respuesta tumoral a tratamientos oncológicos no quirúrgicos, permitiendo una estimación del efecto del tratamiento que puede ser categorizada de la siguiente manera¹⁰:

Respuesta completa (RC). Desaparición de todas las lesiones, tanto medibles como no medibles.

Respuesta parcial (RP). Disminución de las lesiones tumorales medibles por debajo de un porcentaje determinado, habitualmente del 50%.

No respuesta (NR) o enfermedad estable (EE). Disminución de las lesiones medibles sin alcanzar el porcentaje convenido. Aunque la situación de EE es considerada como ausencia de respuesta, debe tenerse en cuenta que puede tener un significado beneficioso en aquellos casos en los que la intención del tratamiento es paliativa, o incluso evitar la amputación, casos en los que la estabilización de la enfermedad sin reducción de la carga tumoral puede ser considerada una adecuada respuesta terapéutica.

Progresión de enfermedad (PE). Incremento de las lesiones tumorales medibles por encima de un porcentaje determinado, o bien aparición de una o más lesiones tumorales nuevas.

Para la valoración de respuesta completa y parcial mediante el sistema de la OMS se procede a la suma de los productos de los diámetros mayores de las lesiones tumorales diana, en medición bidimensional. Estos criterios fueron revisados y parcialmente modificados en el año 2000 por los criterios RECIST¹¹, los cuales simplificaron la metodología de medición planteando una medición unidimensional mediante la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana medibles. Aunque la OMS y Recist coinciden en la definición de RC (desaparición de todas las lesiones, con un intervalo mínimo de 4 semanas), no ocurre lo mismo en cuanto a la definición de RP. Los criterios de la OMS consideran RP en los casos en los que existe un descenso de al menos el 50% en la suma de los productos de los diámetros mayores de las lesiones medibles. Recist, sin embargo, requiere un descenso de un 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones tumorales para la consideración de RP¹¹.

La forma de expresión habitual de resultados de respuesta terapéutica se basa en el porcentaje de pacientes con **RC, RP y/o NR** después de la perfusión del miembro aislado. El concepto de **respuesta global (RG) o respuesta objetiva** consiste en la suma del porcentaje de respuesta completa y parcial ($RG=RC+RP$). En esta revisión se aceptaron como válidas las escalas de medida OMS y Recist, expresando los resultados mediante porcentaje de RC, RP, NR y RG, siendo ésta última calculada como la suma de RC y RP^{10,11,12}.

Porcentaje de amputaciones evitadas. En un elevado porcentaje de casos la PMA se emplea como alternativa a la amputación de la extremidad, con la consiguiente disminución en morbilidad física y psicológica. En este sentido, se analizarán los estudios que reflejen este resultado como porcentaje de amputaciones que la PMA evitaría en aquellos pacientes con tumores irreseccables tributarios de amputación.

Tasa de recurrencia local. Porcentaje de casos en los que después de la exéresis completa, o tratamiento no quirúrgico con respuesta completa, el tumor reaparece en la misma área anatómica del tumor primario. Un concepto más amplio, empleado en numerosos estudios, es el de recurren-

cia locorregional en el cual se incluyen las lesiones tumorales aparecidas entre el área donde asentaba el tumor primario y la primera estación ganglionar, a consecuencia de la diseminación a través de la circulación linfática.

Tasa de recurrencia sistémica. Porcentaje de casos en los que después del tratamiento del tumor primario o recurrencias se desarrollan metástasis a distancia con afectación sistémica.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE) o de recaída. Intervalo de tiempo desde la obtención de respuesta completa a un procedimiento terapéutico, en este caso la PMA, y la detección de recurrencia o recaída locorregional.

Supervivencia global (SG). Periodo de tiempo de supervivencia desde la práctica del procedimiento terapéutico hasta el fallecimiento del paciente.

Medidas de resultados de seguridad

Toxicidad local. La toxicidad local y regional derivada de la PMA se clasifica aplicando la escala de Wieberdink¹³.

Toxicidad sistémica. La toxicidad sistémica se relaciona directamente con el escape del quimioterápico a la circulación sistémica. La escala de toxicidad sistémica actualmente vigente es la Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v 3.0), revisada en diciembre de 2003¹⁴. Con anterioridad, se empleaba la escala de toxicidad de la OMS¹⁵. Ambas escalas de toxicidad se asumirán como válidas en esta revisión.

Tabla 2. Escala de Wieberdink para toxicidad regional de la perfusión del miembro aislado¹³.

Grado	Descripción
I	Sin reacción
II	Eritema y/o edema leve
III	Eritema y/o edema considerable con ampollas
IV	Epidermólisis extensa y/o daño de tejidos profundos, síndrome compartimental
VI	Reacción que puede precisar amputación

Otros conceptos y definiciones

Melanoma localmente avanzado. Académicamente no existe un criterio uniforme para la consideración de melanoma localmente avanzado. Esta definición ha sido variable según los sistemas clasificatorios empleados aunque siempre ha incluido un tipo de melanoma localizado en una región corporal y con mal pronóstico a pesar de la ausencia de metástasis a distancia. Aplicando el sistema TNM de la AJCC de 2002, los escenarios clínicos y estadios tumorales que pueden incluirse dentro del concepto de “melanoma localmente avanzado” son los siguientes^{16, 17} (Tabla 3):

T4b, estadio IIC. Tumor con Índice de Breslow >4 mm y con ulceración. En este estadio se incluyen los tumores voluminosos o “bulky” con criterios aceptados de irresecabilidad¹⁸.

N2c, estadio IIIB. Satelitosis o metástasis en tránsito sin afectación ganglionar regional.

N3, estadio IIIC. Satelitosis o metástasis en tránsito con afectación ganglionar regional.

Tabla 3. Concepto de melanoma localmente avanzado.

		TNM	Estadio AJCC 2002 ¹⁶	Supervivencia a 5 años ¹⁶
Satelitosis o metástasis en tránsito	Sin enfermedad ganglionar	N2c	Estadio IIIB	Datos no descritos en el estudio de Balch y cols. ¹⁶
	Con enfermedad ganglionar	N3	Estadio IIIC	27%
Tumor con Breslow >4mm y enfermedad voluminosa “bulky”	Sin ulceración	T4a	Estadio IIB	67%
	Con ulceración	T4b	Estadio IIC	45%

AJCC, American Joint Committee on Cancer

Irresecabilidad. Criterio quirúrgico que comporta una baja probabilidad de cirugía curativa con márgenes adecuados y resultados de morbilidad aceptables¹⁸. La definición de resecabilidad vs irresecabilidad se basa en criterios clínicos y radiológicos aceptados (Tabla 4)¹⁸.

Sarcoma de partes blandas irresecable de las extremidades o localmente avanzado. Se incluye bajo este concepto a aquellos sarcomas localizados en las extremidades y tributarios de tratamiento quirúrgico mediante amputación-exarticulación de la extremidad afectada, o amputación funcional en base a la existencia de criterios de irresecabilidad previamente descritos (Tabla 4).

Tabla 4. Criterios clínicos y radiológicos de irresecabilidad en el paciente con melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas¹⁸.

Criterios clínicos		Compromiso vascular Edema periférico, ausencia pulsos, ↓temperatura, cianosis
		Compromiso neurológico Dolor neuropático, debilidad Diámetro (>5-10cm) Lesiones múltiples (>10-15 nódulos) Localización periarticular
Criterios radiológicos	RMN	Infiltración vasculonerviosa Infiltración muscular
	TC	Infiltración ósea

RMN, resonancia magnética nuclear; TC, tomografía computarizada.

Estadificación de la MD Anderson. Sistema de estadificación comúnmente empleado hasta la aceptación por consenso del sistema TNM^{19, 20};

Tabla 5. **Estadaje clínico del melanoma. Clasificación MD Anderson**^{19, 20}

Estadio I	Melanoma primario
Estadio II	A. Recurrencia local
	B. Satelitosis
Estadio III	A. Metástasis en tránsito
	B. Metástasis ganglios regionales
	AB. Metástasis en tránsito y ganglios regionales
Estadio IV	Metástasis a distancia

Clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* de 2002¹⁶. Sistema clasificatorio de melanoma cutáneo internacionalmente aceptado en la actualidad (Tabla 6 y 7)¹⁶.

Tabla 6. Melanoma cutáneo. Clasificación TNM (AJCC de 2002)¹⁶

Tx	Tumor primario no puede ser evaluado	
T0	No hay evidencia de tumor primario	
Tis	Melanoma in situ	
T1	Breslow ≤ 1 mm	a. Sin ulceración y Clark II-III b. Con ulceración y Clark IV-V
T2	Breslow 1,01-2,00mm	a. Sin ulceración b. Con ulceración
T3	Breslow 2,01-4,00mm	a. Sin ulceración b. Con ulceración
T4	Breslow >4 mm	a. Sin ulceración b. Con ulceración
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales	
N1	1 ganglio metastásico	a. Metástasis microscópicas clínicamente oculta b. Metástasis macroscópicas clínicamente detectadas
N2	2-3 ganglios metastásicos	a. Metástasis microscópicas clínicamente oculta b. Metástasis macroscópicas clínicamente detectadas c. Metástasis en tránsito o satelitosis sin metástasis ganglionar
N3	4 o más ganglios metastásicos 4 o más ganglios metastásicos, o ganglios consistentes, o metástasis satélites, o metástasis en tránsito con 1 o más metástasis ganglionares	
MX	No pueden evaluarse las metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia	
M1a	Metástasis cutáneas, subcutáneas o en ganglios linfáticos distantes	LDH normal
M1b	Metástasis pulmonares	LDH normal
M1c	Metástasis a otras vísceras Cualquier metástasis a distancia	LDH normal LDH elevada

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Tabla 7. Melanoma cutáneo. Estadios clínicos (AJCC de 2002)

Estadios clínicos			Estadios patológicos			
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	N0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	N0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N1	M0			
	Cualquier T	N2	M0			
	Cualquier T	N3	M0			
IIIA				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	Cualquier N	M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Clasificación del nivel de evidencia y grado de recomendación

Para la asignación del nivel de evidencia y grado de recomendación a los resultados obtenidos en esta revisión sistemática se aplicaron sistemas de calificación aceptados y validados en función del tipo de estudio revisado.

Los niveles de evidencia y grados de recomendación relacionados con la efectividad de la PMA se asignaron mediante la aplicación del sistema SIGN²¹ (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*):

Tabla 8. Sistema SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)²¹ Clasificación del nivel de evidencia	
Ia	Evidencia procedente de metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados
Ib	Evidencia procedente de al menos un ensayo clínico aleatorizado
IIa	Evidencia procedente de al menos un estudio controlado no aleatorizado bien diseñado
IIb	Evidencia procedente de al menos un estudio de cualquier otro tipo de estudio cuasi-experimental bien diseñado
III	Evidencia procedente de estudios no experimentales descriptivos bien diseñados, tales como estudios comparativos, estudios de correlación y series de casos
IV	Evidencia procedente de informes u opiniones de comités de expertos y/o experiencia clínicas de autoridades en la materia

Tabla 9. Sistema SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)²¹ Grados de recomendación	
A	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un cuerpo de evidencia de Buena calidad global y consistencia (Niveles de evidencia Ia, Ib)
B	Requiere la disponibilidad de estudios clínicos bien dirigidos pero no ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación (Niveles de evidencia IIa, IIb, III)
C	Requiere evidencia procedente de informes u opiniones de comités de expertos y/o experiencia clínicas de autoridades en la materia. Indica la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables (Nivel de evidencia IV)

A partir de la aplicación de esta clasificación de evidencia, en aquellos apartados en los que la calidad de la evidencia disponible lo permite se propondrán recomendaciones cuya fuerza estará igualmente basada en los grados de recomendación del sistema SIGN.

Tratamiento estadístico

Los datos extraídos de la revisión sistemática fueron tratados mediante la aplicación bioestadística SPSS 15.0[®] procediendo a la explotación y estudio descriptivo de los estudios incluidos con cálculo de medianas y rangos como resultados sintéticos en aquellas medidas que permitieron agrupación de varios estudios.

Resultados

Después de completar el proceso de búsqueda bibliográfica y selección de estudios de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión descritos en el material y método, un total de 43 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática, con predominio de estudios observacionales, seguido de estudios aleatorizados controlados y cuasi-experimentales (Figuras 2, 3 y 4, Tabla 10).

Figura 2. Proceso de selección de estudios

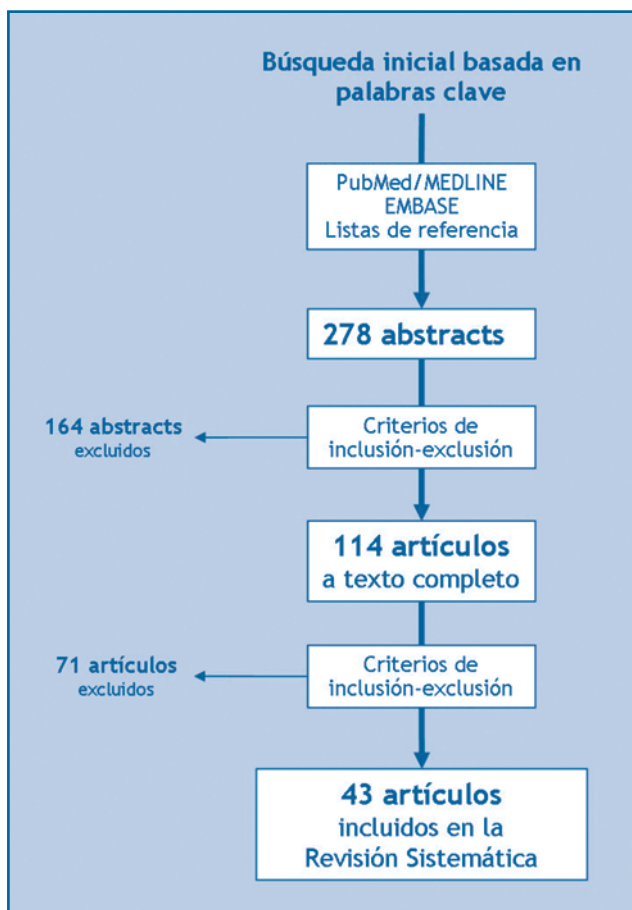


Tabla 10. Estudios de perfusión del miembro aislado incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Tipo de estudio		Indicación	Evaluación
Rossi 2008 ²²	Observacional	Cohortes retrospectivas	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Pennacchioli 2007 ²³	Observacional	Cohortes retrospectivas	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Van Ginkel 2007 ²⁴	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blancas	Efectividad
Knor 2006 ²⁵	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Cornett 2006 ²⁶	Experimental	ECA	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Hayes 2007 ²⁷	Observacional	Serie de casos	Melanoma Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Noorda 2006 ¹⁹	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Grunhagen 2006 ²⁸	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Aloia 2005 ²⁹	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad
Grunhagen 2005 ³⁰	Observacional	Cohortes retrospectivas	Melanoma Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Bonvalot 2005 ³¹	Experimental	ECA	Sarcoma de de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Grunhagen 2005 ³²	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Lans 2005 ³³	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Grunhagen 2004 ³⁴	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Noorda 2004 ³⁵	Observacional	Cohortes	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Noorda 2004 ³⁶	Observacional	Casos control	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Rossi 2004 ¹⁸	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Rossi 2004 ³⁷	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Van Etten 2003 ¹²	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Noorda 2002 ³⁸	Observacional	Casos control	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Lans 2002 ³⁹	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Kim 2001 ⁴⁰	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad
Zogakis 2001 ⁴¹	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad
Vrouenraets 2001 ⁴²	Observacional	Cohortes retrospectivas	Melanoma	Toxicidad
Lejeune 2000 ⁴³	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad

Tabla 10. Estudios de perfusión del miembro aislado incluidos en la revisión sistemática (Cont.)

Estudio	Tipo de estudio		Indicación	Evaluación
Eroglu 2000 ⁴⁴	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Lev-Chelouche 1999 ⁴⁵	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Rossi 1999 ⁴⁶	Cuasi-experimental	Cuasi-experimental	Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad
Lienard 1999 ⁴⁷	Experimental	ECA	Melanoma	Efectividad
Vrouenraets 1999 ⁴⁸	Observacional	Cohortes retrospectivas	Melanoma	Toxicidad
Feldman 1999 ⁴⁹	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad
Brobeil 1998 ⁵⁰	Cuasi-experimental	Cuasi-experimental	Melanoma	Efectividad
Eggermont 1997 ⁵¹	Cuasi-experimental	Cuasi-experimental	Sarcoma de partes blancas	Efectividad
Eggermont 1996 ⁵²	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blancas	Efectividad Toxicidad
Papa 1996 ⁵³	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad
Fraker 1996 ⁵⁴	Cuasi-experimental	Cuasi-experimental	Melanoma	Efectividad
Klaase 1994 ⁵⁵	Observacional	Cohortes propectivas	Melanoma	Efectividad
Klaase 1994 ⁵⁶	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad
Vaglini 1994 ⁵⁷	Observacional	Cohortes prospectivas	Melanoma	Efectividad
Lienard 1992 ⁵⁸	Observacional	Serie de casos	Melanoma	Efectividad Toxicidad
Rossi 1992 ⁵⁹	Observacional	Serie de casos	Sarcoma de partes blandas	Efectividad
Hafstrom 1991 ⁶⁰	Experimental	ECA	Melanoma	Efectividad
Kettelhack 1990 ⁶¹	Observacional	Serie de casos	Melanoma Sarcoma de partes blandas	Efectividad Toxicidad

ECA, ensayo clínico aleatorizado

Con respecto al proceso neoplásico para el que se practicó la PMA, predominaron los estudios de evaluación de la técnica en el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado, seguido de los estudios en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable, (Tabla 10, Figura 5).

Al objeto de facilitar la interpretación y centrar los resultados al ámbito clínico en el que fueron obtenidos, los resultados de esta revisión sistemática se describen en función de la indicación para la que se evaluó la perfusión del miembro aislado, y dentro de cada una de estas indicaciones se identificaran otros escenarios clínicos específicos para los que la PMA ha sido evaluada.

Figura 3. Tipos de estudios incluidos en la revisión sistemática

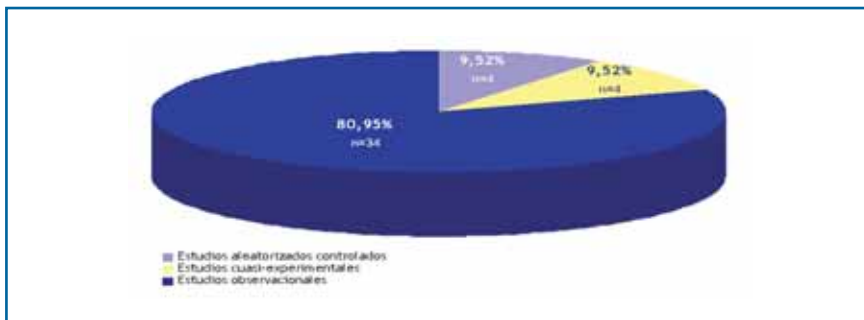


Figura 4. Distribución de los estudios incluidos en función del diseño metodológico

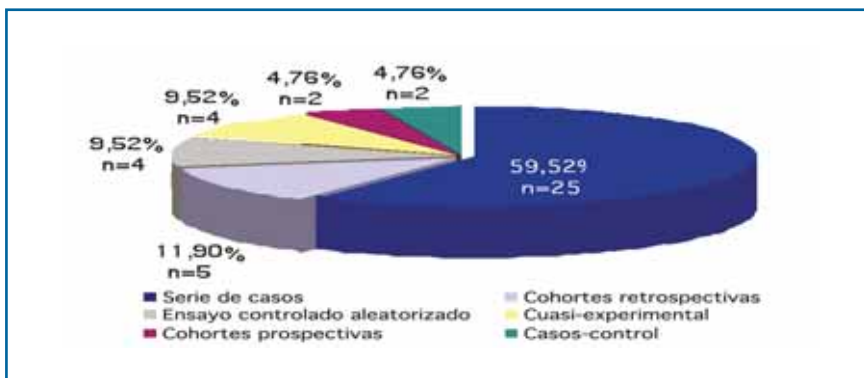
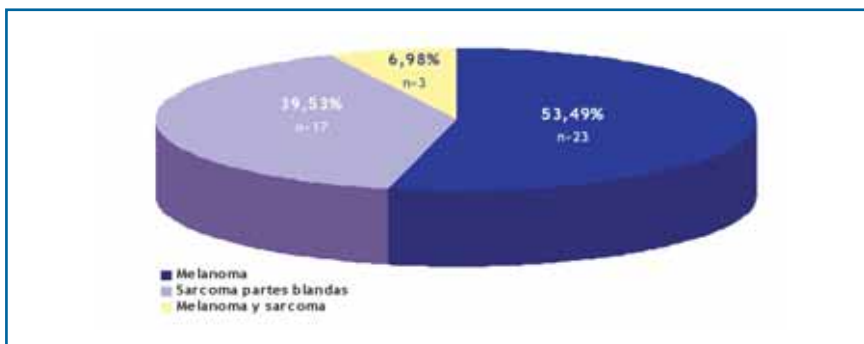


Figura 5. Procesos neoplásicos sobre los que se seleccionaron estudios de evaluación de la perfusión del miembro aislado



Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma cutáneo

Entre los 43 estudios seleccionados, 24 estudios (55,81%) con un total de 1.825 perfusiones analizadas, incluyeron la evaluación de la efectividad terapéutica de la PMA en pacientes con melanoma cutáneo, expresada en al menos una de las medidas de efectividad descritas en el material y método (respuesta terapéutica, supervivencia, recurrencia, amputaciones evitadas, etc.) (Tabla 11).

Tabla 11. Estudios seleccionados de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del paciente con melanoma

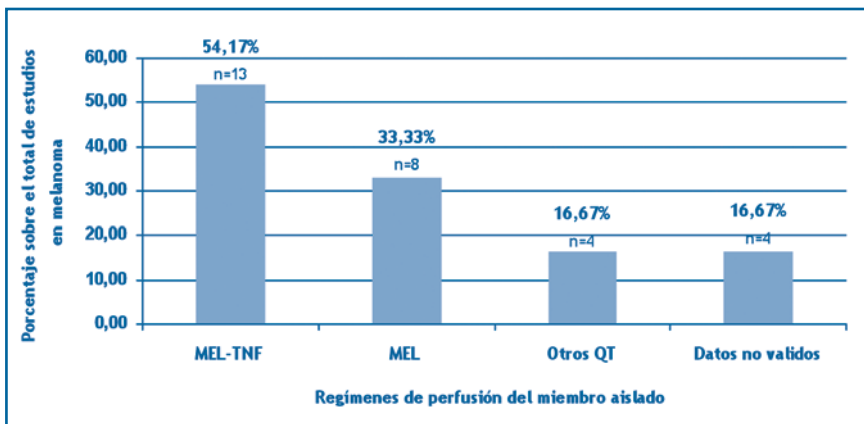
Autor	perfusiones	Tipo de estudios	Escenario clínico	Régimen	
Rossi 2008 ²²	31	CR	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Cornett 2006 ²⁶	116	ECA	E	MLA irreseccable (tto)	MEL±TNF
Hayes 2006 ²⁷	27	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Noorda 2006 ¹⁹	38	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL±TNF
Knoor 2006 ²⁵	100	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-DAC
Aloia 2005 ²⁹	58	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL
Grunhagen 2005 ³⁰	99	CR	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Grunhagen 2004 ³⁴	100	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Noorda 2004 ³⁵	130	CR	O	MLA irreseccable (tto)	MEL±TNF
Noorda 2004 ³⁶	43	CC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL±TNF
Rossi 2004 ¹⁸	20	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Noorda 2002 ³⁸	215	CC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL±TNF
Zogakis 2001 ⁴¹	50	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL±TNF
Lienard 1999 ⁴⁷	167	ECA	E	MLA irreseccable (tto)	MEL±TNF
Feldman 1999 ⁴⁹	6	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Brobeil 1998 ⁵⁰	59	CE	E	MLA reseccable (ady)	MEL
Papa 1996 ⁵³	60	SC	O	MLA reseccable (ady)	CIS
Fraker 1996 ⁵⁴	38	CE	E	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Klaase 1994 ⁵⁵	87	CP	O	MLA irreseccable (tto)	MEL
Klaase 1994 ⁵⁶	216	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL
Vaglini 1994 ⁵⁷	22	CP	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Lienard 1992 ⁵⁸	20	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-TNF
Hafstrom 1991 ⁶⁰	69	ECA	E	MLA reseccable (ady)	MEL
Kettelhack 1990 ⁶¹	54	SC	O	MLA irreseccable (tto)	MEL-CIS

Ady, intención adyuvante. CC, casos-control. CE, estudio cuasi-experimental. CIS, cisplatino. CP, cohortes prospectivas. CR, cohortes retrospectivas. DAC, dacarbacina. E, experimental. ECA, estudio aleatorizado controlado. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. O, observacional. SC, serie de casos. Tto, intención terapéutica. TNF, factor de necrosis tumoral- α .

Las indicación o escenario clínico predominante en los estudios de evaluación de PMA en melanoma fueron el melanoma localmente avanzado irresecable (PMA terapéutica, n=21 estudios), seguido del melanoma localmente avanzado resecable (PMA adyuvante, n=3) (tabla 11). En cuanto a las medidas de resultado, o *endpoints*, analizadas en estos estudios, el 83,33% (n=20 estudios) presentaron datos de respuesta terapéutica (respuesta completa, parcial y global), seguidos de un 58,33% (n=14 estudios) en los que se proporcionaron datos de supervivencia, un 37,50% (n=9 estudios) con datos de recurrencia y finalmente un 8,33% de estudios (n=2) con información sobre frecuencia de amputaciones evitadas.

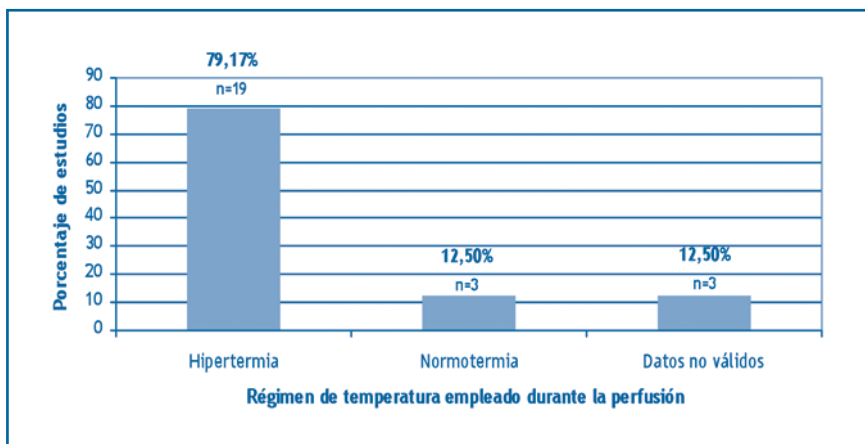
El régimen de PMA evaluado en el mayor número de estudios de PMA en pacientes con melanoma fue la PMA con melfalán y TNF, seguida de la perfusión con melfalán como único quimioterápico administrado en perfusión (Figura 6, Tabla 11). Finalmente, el régimen de temperatura empleado durante la administración en la mayoría de los estudios (79,17%) fue de hipertermia (Figura 7).

Figura 6. Regímenes de quimioterápicos en perfusión del miembro aislado evaluadas en estudios sobre pacientes con melanoma cutáneo



MEL-TNF, perfusión con régimen combinado de melfalán y factor de necrosis tumoral; MEL, perfusión con melfalán; Otros QT, perfusión con otros quimioterápicos (cisplatino, dacarbicina, etc.); datos no válidos, estudios en los que no se proporcionan resultados diferenciados para cada uno de los regímenes administrados.

Figura 7. Régimen de temperatura empleado en los estudios de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma cutáneo



Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado irreseccable

El tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado, estadios IIIB y IIIC de la AJCC, IIA-IIIAB de MD Anderson, y enfermedad “bulky” locorregional irreseccables, representa el escenario clínico sobre el que la perfusión del miembro aislado ha sido más ampliamente empleada. Con esta indicación, un total de 21 estudios de PMA (87,50% de los estudios de melanoma incluidos) cumplieron criterios de inclusión en esta revisión sistemática, correspondientes a los diseños descritos en la tabla 11, con 1.637 perfusiones evaluadas en pacientes de edad media 61,20 años (rango: 49-79 años). Un estudio revisado comparó la efectividad y toxicidad de la PMA en pacientes mayores de 75 años con respecto a los menores de 75 años.

Las medidas de efectividad terapéutica analizadas en los estudios seleccionados fueron las relacionadas en la Tabla 12.

Tabla 12. Estudios sobre PMA en melanoma localmente avanzado irresecable y sarcoma de partes blandas. Medidas de resultado identificadas

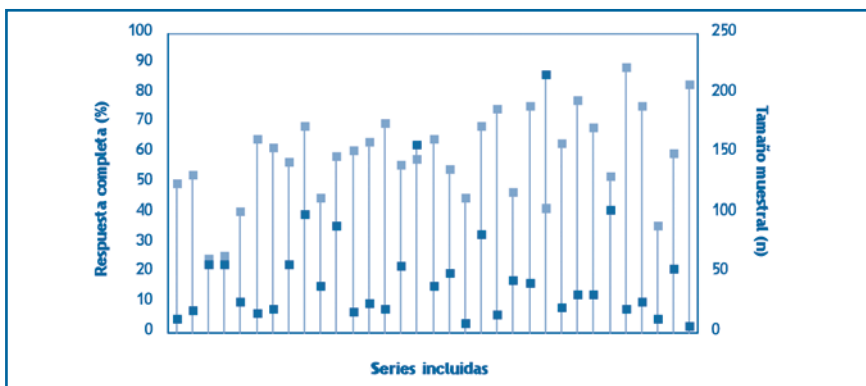
- Tasa de respuesta:
 - Respuesta completa, respuesta parcial, ausencia de respuesta, respuesta global
- Tasa de recurrencia locorregional
- Tasa de amputaciones evitadas
- Supervivencia libre de enfermedad locorregional
- Supervivencia global
- Frecuencia de recurrencia
- Tasa de amputaciones evitadas

Respuesta terapéutica

En 20 estudios de PMA, con un total de 33 grupos de estudio y 1.587 perfusiones, en pacientes con melanoma localmente avanzado irresecable se analizó la respuesta terapéutica como variable de resultado principal en términos de porcentaje de pacientes con respuesta completa, parcial, respuesta objetiva y no respuesta después de la perfusión (Tabla 13, Figuras 8 y 9).

La mediana de respuesta global obtenida en esta serie de estudios fue del 90,35%, con una mediana de respuesta completa del 58,20% (rango: 25,00%-89,00%), con un rango de respuesta global del 64,00% al 100,00% (Tabla 14).

Figura 8. Respuesta completa en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irresecable



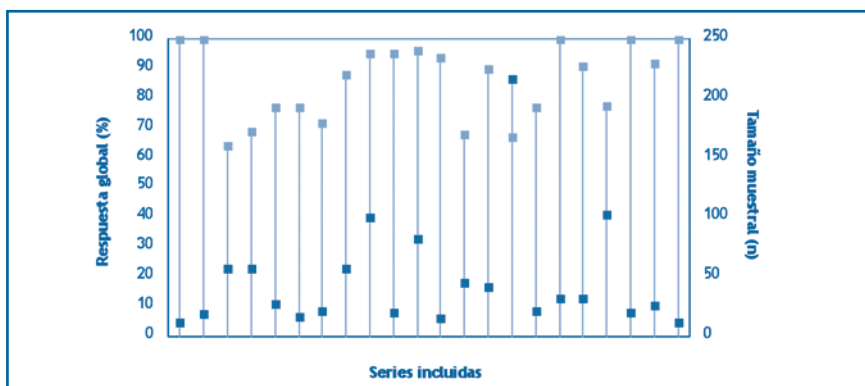
Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n).

Tabla 13. Respuesta terapéutica en estudios de evaluación de la perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable

Autor	Escenario clínico	Régimen de PMA	Tª	Nº perfusiones	Respuesta global %	Respuesta completa %	Respuesta parcial %	No respuesta %
Rossi 2008 ²²	MLA	TNF-MEL	H	12	100,00	50,00	50,00	
		TNF	H	19	100,00	53,00	47,00	
Cornett 2006 ²⁶	MLA	MEL	H	58	64,00	25,00	39,00	
		MEL-TNF	H	58	69,00	26,00	43,00	
		MEL-TNF	H	27	77,00	41,00	37,00	
Hayes 2007 ²⁷	MLA	MEL±TNF	H/N	17	77,00	65,00	12,00	18,00
		MEL±TNF epetida	H/N	21	72,00	62,00	10,00	5,00
Aloia 2005 ²⁹	MLA	MEL	H	58	88,00	57,00	31,00	12,00
		MEL-TNF	H	100	95,00	69,00	26,00	5,00
Noorda 2004 ³⁵	MLA	MEL	N	40		45,00		
		MEL-TNF	H	90		59,00		
Noorda 2004 ³⁶	MLA reseccable	MEL±TNF	H/N	18		61,00	6,00	0,00
	MLA irreseccable			25		64,00	20,00	4,00
Rossi 2004 ¹⁸	MLA "bulky"	MEL-TNF	H	20	95,00	70,00	25,00	5,00
Noorda 2002 ³⁸	MLA > 75 años	MEL±TNF	H/N	57		56,10		
	MLA < 75 años	MEL±TNF	H/N	158		58,20		
	MLA IIIA MD	MEL-DAC	H	40		65,00	15,00	2,00
Knoor 2006 ²⁵	MLA IIIB MD	MEL-DAC	H	51		55,00	25,00	8,00
	MLA IVD MD	MEL-DAC	H	9		45,00	22,00	33,00
	MLA	MEL-TNF	H	83	96,00	69,00	27,00	5,00
Grunhagen 2005 ³⁰	IIIA-IV MD	MEL-TNF dosis baja	H	16	94,00	75,00	19,00	6,00
		MEL perfusión única	N	45	68,00	47,00	20,00	32,00
Klaase 1994 ⁵⁵	MLA	MEL perfusión doble	N	42	90,00	76,00	14,00	10,00
	MLA	MEL	N	216	67,00	42,00	25,00	
Vaglini 1994 ⁵⁷	MLA	MEL-TNF	H	22	77,20	63,60	13,60	
	MLA	MEL-TNF	H	32	100,00	78,10	21,90	0,00
Lienard 1999 ⁴⁷	MLA	MEL-TNF	H	32	90,70	68,80	21,90	6,30
		MEL	H	103	77,60	52,40	25,20	16,50
Lienard 1992 ⁵⁸	MLA	MEL-TNF	H	20	100,00	89,00	11,00	0,00
		MEL-TNF 4mg	H	26	92,00	76,00	16,00	
Fraker 1996 ⁵⁴	MLA	MEL-TNF 6mg	H	12	100,00	36,00	64,00	
		MEL±CIS	H	54		60,00	34,00	5,70
Kettelhack 1990 ⁶¹	MLA	MEL-TNF	H	6		83,00		
Feldman 1999 ⁴⁹	MLA Post-PMA		H	6				
				1.587				

CIS, cisplatinio. DAC, dacarbacina. H, hipertermia. MEL, melfalán. MD, estadios de la clasificación MD Anderson. MLA, melanoma localmente avanzado. N, normotermia. PMA, perfusión del miembro aislado. TNF, factor de necrosis tumoral.

Figura 9. Respuesta global en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable



Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n).

Tabla 14. Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado en el paciente con melanoma localmente avanzado

	Mediana	Rango
Respuesta global	90,35%	64,00%-100,00%
Respuesta completa	58,20%	4,00%-89,00%
Respuesta parcial	25,00%	6,00%-70,00%
No respuesta	6,00%	0,00%-38,00%

PMA con melfalán vs PMA con melfalán y TNF

Entre los estudios seleccionados de PMA en melanoma localmente avanzado irreseccable, 6 estudios incluyeron resultados válidos sobre respuesta terapéutica de la PMA con melfalán (n=562 perfusiones) y otros 12 estudios de PMA en régimen combinado melfalán-TNF (n=556 perfusiones, 13 grupos de estudio) (Tablas 15 y 16, Figura 10).

En el global de la serie de estudios de respuesta terapéutica en melanoma localmente avanzado, la mediana de respuesta completa del régimen combinado melfalán-TNF fue del 68,90% frente al 46,50% de mediana de respuesta completa en los estudios de perfusión con melfalán (Tabla 17). La mediana de respuesta global con cada uno de los regímenes fue del 95,00% en los estudios de perfusión con melfalán-TNF, frente al 72,80% de la perfusión con melfalán (Tabla 17, Figura 11).

Tabla 15. Respuesta terapéutica a la perfusión del miembro aislado con melfalán en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable

Autor	Régimen	Tª	n	RG(%)	RC(%)	RP(%)	NR(%)
Cornett 2006 ²⁶	MEL	H	58	64,00	25,00	39,00	
Aloia 2005 ²⁹	MEL	H	58	88,00	57,00	31,00	12,00
Noorda 2004 ³⁵	MEL	N	40		45,00		
Klaase 1994 ⁵⁵	MEL	N	45	68,00	47,00	20,00	32,00
	MEL doble perfusión	N	42	90,00	76,00	14,00	10,00
Klaase 1994 ⁵⁶	MEL	N	216	67,00	42,00	25,00	
Lienard 1999 ⁴⁷	MEL	H	103	77,60	52,40	25,20	16,50
562							

H, hipertermia. N, normotermia. MEL, melfalán. RC, respuesta completa. RP, respuesta parcial. RG, respuesta global. NR, no respuesta.

Tabla 16. Respuesta terapéutica a la perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable

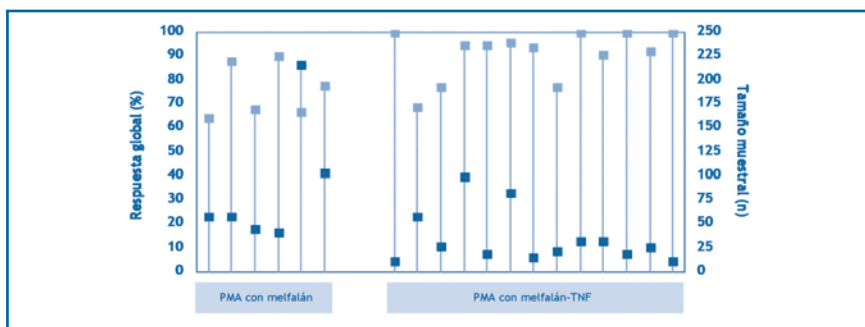
Autor	Régimen	Tª	n	RG(%)	RC(%)	RP(%)	NR(%)
Rossi 2008 ²²	MEL-TNF	H	12	100,00	50,00	50,00	
Cornett 2006 ²⁶	MEL-TNF	H	58	69,00	26,00	43,00	
Hayes 2007 ²⁷	MEL-TNF	H	27	77,00	41,00	37,00	
Grunhagen 2004 ³⁴	MEL-TNF	H	100	95,00	69,00	26,00	5,00
Noorda 2004 ³⁵	MEL-TNF	H	90		59,00		R o s s i
2004 ¹⁸	MEL-TNF	H	20	95,00	70,00	25,00	5,00
Grunhagen 2005 ³²	MEL-TNF	H	83	96,00	69,00	27,00	5,00
	MEL TNF dosis baja	H	16	94,00	75,00	19,00	6,00
Vaglini 1994 ⁵⁷	MEL-TNF	H	22	77,20	63,60	13,60	
Lienard 1999 ⁴⁷	MEL-TNF	H	32	100,00	78,10	21,90	
	MEL-TNF	H	32	90,70	68,80	21,90	6,30
Lienard 1992 ⁵⁸	MEL-TNF	H	20	100,00	89,00	11,00	0,00
Fraker 1996 ⁵⁴	MEL-TNF 4mg	H	26	92,00	76,00	16,00	
	MEL-TNF 6mg	H	12	100,00	36,00	64,00	
Feldman 1999 ⁴⁹	MEL-TNF	H	6		83,00		
556							

H, hipertermia. N, normotermia. MEL, melfalán. TNF, factor de necrosis tumoral. RC, respuesta completa. RP, respuesta parcial. RG, respuesta global. NR, no respuesta.

Tabla 17. Respuesta terapéutica en pacientes tratados con melfalán y melfalán-TNF

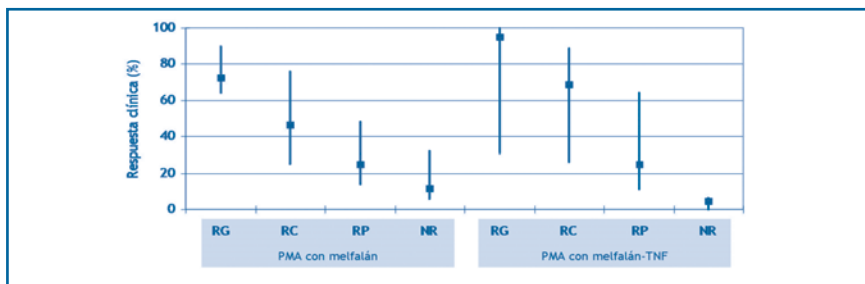
	PMA-Melfalán n=562 perfusiones		PMA-Melfalán-TNF n=556 perfusiones	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango
Respuesta global	72,80%	64,00%-90,00%	95,00%	31,00%-100,00%
Respuesta completa	46,50%	25,00%-76,00%	68,90%	26,00%-89,00%
Respuesta parcial	25,20%	14,00%-48,00%	25,00%	11,00%-64,00%
No respuesta	12,00%	6,00%-32,00%	5,00%	0,00%-6,30%

Figura 10. Respuesta global en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado con melfalán y melfalán-TNF en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable



Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n). PMA, perfusión del miembro aislado. TNF, factor de necrosis tumoral.

Figura 11. Mediana y rangos de respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado con melfalán y melfalán.TNF en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable



NR, no respuesta. PMA, perfusión del miembro aislado. RC, respuesta completa. RG, respuesta global. RP, respuesta parcial. TNF, factor de necrosis tumoral.

La respuesta terapéutica obtenida en pacientes perfundidos con melfalán, frente a pacientes perfundidos con melfalán-TNF ha sido analizada en 2 estudios comparativos seleccionados en esta revisión (Tabla 18). El estudio de Cornett y cols²⁶. demostró un porcentaje de respuesta completa similar en pacientes tratados con melfalán y en los tratados con melfalán-TNF (25% vs 26%, $p=0,890$). Sin embargo, este estudio plantea dudas metodológicas que limitan la interpretación de los resultados obtenidos y que merecen ser discutidas. En primer lugar, este ensayo se cierra prematuramente cuando se llevaban reclutados 133 pacientes, de los 216 previstos, por considerar que ya existía suficiente evidencia en el análisis intermedio para no poder probar superioridad del grupo melfalán-TNF sobre melfalán sólo. En los ensayos con intervenciones terapéuticas oncológicas el cierre prematuro de los estudios después del análisis intermedio suele acontecer por un notable incremento de toxicidad grave (grados 3-4) en grupo experimental, o por un incremento manifiesto de la eficacia en el mismo grupo experimental, en ambos casos con diferencias significativas de tal magnitud que se estimen imposibles de corregir con la continuación del estudio. Por tanto, la constatación de un beneficio o perjuicio mayor para uno de los 2 grupos en el análisis intermedio obliga al cierre precoz del ensayo, hecho que no sucede en el estudio de Cornett y cols., en el que se clausura el trabajo simplemente porque con el 61,5% de los enfermos reclutados se considera que no se van a obtener diferencias significativas si se continuaba con el estudio. Asimismo, el *endpoint* principal (tasa de respuesta objetiva a 3 meses) es posiblemente un parámetro de eficacia subóptimo, toda vez que las respuestas en perfusión del miembro aislado, en particular con la combinación melfalán-TNF, pueden acontecer posteriormente a estos 3 meses; de hecho en un análisis no planeado de este estudio se observó a 6 meses una mayor tasa de respuesta completa en el grupo de combinación frente al grupo de melfalán sólo (80% vs 65%). Del mismo modo, el análisis completado fue llevado a cabo sobre los enfermos tratados ($n=116$) y no por intención de tratar ($n=133$)²⁶.

En el estudio de Noorda y cols³⁵. se observó un porcentaje de respuesta completa más elevado en el grupo tratado con melfalán-TNF que en el grupo de tratamiento con melfalán, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa (59,00% vs 45,00%, $p=0,14$) (Tabla 18).

Debido a las limitaciones observadas en el estudio de Cornett y cols²⁶. y a la ausencia de significación estadística en los resultados del estudio de Noorda y cols³⁵., ambos estudios no serán considerados individualmente para la emisión de recomendaciones sobre la ventaja terapéutica de la perfusión del miembro aislado con melfalán y de la perfusión con melfalán-TNF.

Tabla 18. Estudios comparativos PMA-melfalán vs PMA-melfalán- TNF

		n	Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial	p
Cornett 2006 ²⁶ Estudio controlado aleatorizado	PMA-melfalán	58	64,00%	25,00%	39,00%	0,435
	PMA-melfalán-TNF	58	69,00%	26,00%	43,00%	
Noorda2004 ³⁵ Cohortes retrospectivas	PMA-melfalán	40		45,00%		0,140
	PMA-melfalán-TNF	90		59,00%		

Interferón

El interferón, gamma y alfa, ha sido empleado en perfusión combinado con melfalán y TNF en 11 estudios seleccionados en esta revisión; sin embargo, en tan solo 3 estudios se proporcionan resultados válidos de respuesta terapéutica de la PMA con interferón (Tabla 19). En el resto de los estudios excluidos de esta evaluación se describe la administración de interferón en una submuestra de pacientes sin que posteriormente se proporcionen resultados claros de respuesta en los pacientes que sí fueron tratados con interferón. Por otro lado, la escasez de estudios con resultados desagregados con respecto a la perfusión de interferón impidió extraer resultados para cada tipo de interferón empleado.

Tabla 19. Estudios de respuesta terapéutica a la perfusión del miembro aislado con interferón

	REGIMEN	n	Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial	No respuesta
Lienard 1999 ⁴⁷	PMA-melfalán-TNF-interferón	32	100,00%	78,10%	21,90%	0,00%
	PMA-melfalán-TNF	32	90,70%	68,80%	21,90%	6,30%
	PMA-melfalán	103	77,60%	52,40%	25,20%	16,50%
Lienard 1992 ⁵⁸	PMA-melfalán-TNF-interferón	20	100,00%	89,00%	11,00%	0,00%
	PMA-melfalán-TNF (4mg)-interferón	26	92,00%	76,00%	16,00%	
Fraker 1996 ⁵	PMA-melfalán-TNF (6mg)-interferón	12	100,00%	36,00%	64,00%	

Los 3 estudios de perfusión con interferón con resultados válidos incluyeron un total de 90 perfusiones con una mediana de respuesta completa del 77,05% (rango: 36,00%-89,00%) (Tabla 19).

Entre los estudios con resultados de respuesta terapéutica a PMA con interferón, un estudio multicéntrico aleatorizado en fase II comparó la respuesta terapéutica en 3 grupos de pacientes con recurrencia locorregional irreseccable de melanoma tratados con PMA con melfalán, PMA con melfalán y TNF y un último grupo de tratamiento con PMA-melfalán-TNF e interferón⁴⁷ (Tabla 20). Los pacientes tratados con la triple combinación demostraron un mayor porcentaje de respuesta completa (78,10%) frente aquellos tratados con melfalán-TNF (68,80%) y melfalán en monoterapia (52,40%); sin embargo, no existió significación estadística en estas diferencias⁴⁷ (Tabla 20). Como limitaciones destacables de este estudio deben mencionarse el escaso tamaño muestral sobre el que se aplican las intervenciones y el hecho de que el grupo de tratamiento mediante PMA con melfalán quedase constituido por controles históricos. La inclusión de este grupo de controles históricos impide la calificación de la evidencia procedente de este estudio como nivel Ib (*evidencia procedente de al menos un ensayo clínico aleatorizado*) a pesar de que los autores presentan el estudio como ensayo controlado aleatorizado.

Tabla 20. Estudio comparativo PMA con interferón y sin interferón

	n	Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial	
Lienard 1999 ⁴⁷	PMA-melfalán-TNF-INF	32	100,00%	78,10%	25,00%
	PMA-melfalán-TNF	32	90,70%	68,80%	22,00%
	PMA-melfalán	103	77,60%	52,40%	54,00%
	<i>p</i> Test de Fischer		0,238	0,572	

Entre los estudios de respuesta terapéutica con interferón, debe destacarse el estudio de Rossi y cols²², en tanto que en esta serie 12 pacientes con enfermedad en tránsito irreseccable recibieron interferón α -2b subcutáneo a dosis bajas (3 millones UI/día durante 12 meses) después de un ciclo de PMA con melfalán y TNF, siendo comparados con una serie histórica de 19 pacientes que habían recibido un ciclo de PMA con TNF. El objetivo de este estudio comparativo fue comprobar la hipótesis de que el interferón

sistémico a dosis bajas podría consolidar el efecto terapéutico de la perfusión del miembro aislado. Aunque no se demostró beneficio en cuanto a respuesta terapéutica (Tabla 21), la adición de interferón sistémico demostró un beneficio en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad con un intervalo libre de enfermedad de 26 meses en los pacientes tratados con interferón, frente a 17 meses en los que fueron tratados exclusivamente con PMA-TNF ($p < 0,05$)²². Según los autores, estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la bioterapia de consolidación con interferón a dosis bajas podría incrementar la duración de la supervivencia libre de enfermedad de la perfusión del miembro aislado sin un incremento significativo de la toxicidad. Sin embargo, el escaso tamaño muestral del estudio, junto con la comparación con controles históricos limitan la interpretación de estos resultados por lo que los autores han iniciado un estudio fase II de PMA con TNF seguida de interferón sistémico a dosis bajas al objeto de demostrar estos hallazgos en una serie amplia de pacientes²².

Las limitaciones encontradas en relación con los estudios de PMA con interferón dificultan la propuesta de recomendaciones en cuanto a los beneficios de la asociación de interferón a la perfusión del miembro aislado.

Tabla 21. Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado seguido de interferón subcutáneo frente a la perfusión sin interferón

	Régimen	n	Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial
Rossi 2008 ²²	PMA-melfalán-TNF-interferón	12	100%	50%	50%
	PMA-TNF	19	100%	53%	47%

Respuesta terapéutica con otros regímenes quimioterápicos

En 4 estudios incluidos en esta revisión se evaluó la respuesta terapéutica de pacientes con melanoma localmente avanzado a la PMA con regímenes quimioterápicos distintos al melfalán y melfalán-TNF. De esta forma se analizó la respuesta obtenida en 220 perfusiones con cisplatino, TNF en monoterapia y dactinomicina, así como a otras combinaciones. La respuesta terapéutica se describe en la tabla 22. La escasez de estudios evaluando la perfusión del miembro aislado con regímenes quimioterápicos diferentes a melfalán con o sin TNF impide la propuesta de recomendaciones sobre la eficacia terapéutica de los mismos.

Tabla 22. Respuesta terapéutica de la PMA con regímenes quimioterápicos diferentes a melfalán y melfalán-TNF

		n	Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial
Rossi 2008²² Melanoma	TNF	19	100%	53%	47%
Knorr 2006²⁵ Melanoma	Melfalán-dactinomicina	100	-	45%-65%	15%-25%
Kettelhack 1990⁶¹ Melanoma	Melfalán-cisplatino	54	94%	60%	34%

Normotermia vs hipertermia

En 13 estudios se describen los regímenes de temperatura empleados para cada una de las perfusiones, proporcionando resultados válidos de respuesta terapéutica de la PMA en hipertermia y PMA en normotermia. En esta revisión se analizaron 998 perfusiones en régimen de hipertermia y 343 perfusiones en régimen de normotermia; los estudios en los que no quedó aclarada esta circunstancia fueron excluidos de este análisis. Las perfusiones hipertérmicas demostraron una mediana de respuesta completa del 55,00%. En el caso de la perfusión normotérmica, la mediana de respuesta completa fue del 46,00% (Tabla 23, Figura 12).

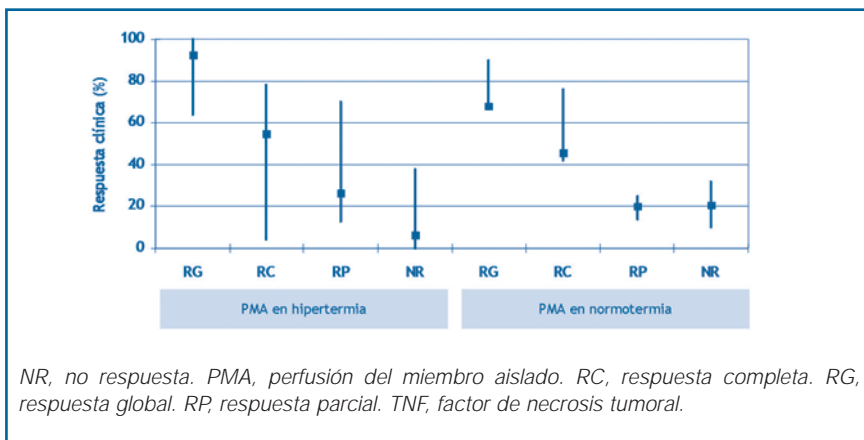
Tabla 23. Respuesta terapéutica en pacientes tratados con diferentes regímenes de temperatura

n=998 perfusiones		n=343 perfusiones		
Mediana	Rango	Mediana	Rango	Respuesta
global	92,35%	64,00%-100,00%	68,00%	67,00%-90,00%
Respuesta completa	55,00%	4,00%-78,10%	46,00%	42,00%-76,00%
Respuesta parcial	26,50%	13,60%-70,00%	20,00%	14,00%-25,00%
No respuesta	6,15%	0,00%-38,00%	21,00%	10,00%-32,00%

En cuanto a los estudios de PMA en hipertermia, los estudios seleccionados no proporcionaron resultados desagregados en función del nivel de hipertermia empleado en perfusión (hipertermia leve, hipertermia límite e hipertermia verdadera). Además, en el 90% de los estudios de PMA

hipertérmica las condiciones de temperatura bajo las que se desarrolló la perfusión fueron de hipertermia leve (38°-40°C).

Figura 12. Mediana y rangos de respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado bajo pertermia y normotermia en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable



TNF a dosis bajas

En 2 estudios seleccionados se compararon regímenes combinados de perfusión con melfalán y TNF a dosis normales y dosis reducidas de esta última droga. En relación a las dosis de TNF, en los diferentes estudios revisados se consideran dosis estándar de TNF 4mg para las extremidades inferiores y 3mg en extremidades superiores, considerando dosis reducida cualquier dosificación inferior a la dosis estándar. El estudio de Grunhagen y cols.³⁰ comparó dosis de TNF inferiores a 4mg con dosis normales, superiores a 4mg, obteniendo respuestas globales, completas y parciales similares y sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 24); sin embargo, se trata de un estudio observacional retrospectivo con un tamaño muestral escaso (n=16 perfusiones de TNF a dosis baja), no aleatorizado y sin un adecuado balance entre los grupos seleccionados³⁰. En el estudio de Fraker y cols.⁵⁴, dosis reducidas (4 mg) de TNF demostraron respuestas completas superiores a las dosis normales (6 mg), resultando este hallazgo estadísticamente significativo (Tabla 24); de nuevo, el reducido tamaño muestral del estudio impide extraer conclusiones a partir de los resultados obtenidos⁵⁴.

Tabla 24. Respuesta terapéutica en regímenes de perfusión con dosis de TNF normales y reducidas

		n	Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial	p
Grunhagen 2005 ³⁰	TNF dosis <4mg	16	94,00%	75,00%	19,00%	0,8
	TNF dosis normal	83	96,00%	69,00%	27,00%	
Fraker 1996 ⁵⁴	TNF 4mg	26	92,00%	76,00%	16,00%	<0,05
	TNF 6mg	12	100,00%	36,00%	64,00%	

Perfusiones sucesivas

En 1 estudio seleccionado en esta revisión se evaluaron los resultados de la PMA para el tratamiento de recurrencias locorregionales de melanoma desarrolladas en pacientes previamente tratados con perfusión del miembro aislado para la misma extremidad. Noorda y cols.¹⁹ compararon, en una serie de casos con pacientes con primeras recurrencias y recurrencias sucesivas, la respuesta terapéutica de la primera perfusión y de la perfusión para el tratamiento de segundas recurrencias post-perfusión, demostrando porcentajes de respuesta global, completa y parcial similares en ambas situaciones clínicas, con diferencias estadísticamente no significativas (Tabla 25).

Feldman y cols.⁴⁹ analizaron retrospectivamente el manejo y resultados de 25 enfermos con recurrencias locorregionales de MM después de obtener una respuesta completa con PMA. A pesar del escaso tamaño muestral de este estudio (n=6 pacientes tratados con PMA sucesiva), y las limitaciones metodológicas del trabajo, observaron que la segunda perfusión proporcionaba nuevamente una alta tasa de respuesta completa (RC=83%), asociándose a una tendencia hacia un intervalo libre de enfermedad más prolongado que el manejo con cirugía escisional aunque sin diferencias estadísticamente significativas (mediana 15 vs 6 meses)⁴⁹.

Tabla 25. Estudio comparativo de primera perfusión del miembro aislado vs perfusiones sucesivas

		Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial	No respuesta
Noorda 2006 ¹⁹	1ª perfusión (n=17)	77,00%	65,00%	12,00%	18,00%
	Perfusiones sucesivas (n=21)	72,00%	62,00%	10,00%	5,00%
	p		0,9		

Tabla 26. Estudio comparativo de PMA sucesiva frente a tratamiento quirúrgico y quimioterapia para recurrencia locorregional después de respuesta completa a PMA

		n	Respuesta completa
Feldman 1999 ⁴⁹	2ª PMA-melfalán-TNF	6	83,00%
	Cirugía	20	95,00%
	Quimioterapia	2	0,00%
	p		>0,05

Recomendaciones

- La perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado irresecable ha demostrado una tasa de respuesta objetiva elevada. **Nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B.**
- La perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF ha demostrado mejor respuesta terapéutica que la perfusión con melfalán en el tratamiento del melanoma localmente avanzado irresecable. **Nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B.**
- La perfusión del miembro aislado para el tratamiento de recurrencias locorregionales de melanoma en pacientes previamente tratados con perfusión del miembro aislado ha demostrado respuestas terapéuticas similares a las de la primera perfusión. **Nivel de evidencia III, grado de recomendación B.**

Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global

En 14 estudios seleccionados de PMA en pacientes con melanoma localmente avanzado irresecable se analizó la supervivencia libre de enfermedad y global, utilizando como medidas de resultado el porcentaje de pacientes vivos a los 3 y 5 años y la mediana de supervivencia en meses. Los estudios que expresaron la supervivencia únicamente en curvas de Kaplan-Meier fueron excluidos de este análisis de supervivencia debido a la dificultad de comparación cuantitativa entre los diferentes estudios. Debe destacarse la heterogeneidad en las medidas de resultado de supervivencia aplicadas en los diferentes estudios, la cual dificulta la interpretación de los resultados obtenidos (Tabla 27).

Tabla 27. Estudios de supervivencia en pacientes con melanoma localmente avanzado irrecable con perfusión del miembro aislado

Autor	Escenario	Régimen	T ^a	n	%SG a 5 años	%SG a 3 años	M-SG meses	%SLE a 5 años	%SG a 3 años	M-SLE meses
Rossi 2008 ²²	MLA	TNF-MEL	H	12						26,00
		TNF	H	19						17,00
Hayes 2007 ²⁷	MLA	MEL-TNF	H	27						6,00
Noorda 2006 ¹⁹	MLA	MEL±TNF repetida	H/N	21	46,00		51,00			9,00
Aloia 2005 ²⁹	MLA	MEL	H	58		54,00				13,40
Grunhagen 2004 ³⁴	MLA	MEL-TNF	H	100	32,00		25,00			
Noorda 2004 ³⁵	MLA	MEL	N	40	29,00		30,00			
		MEL-TNF	H	90				16,00		
Rossi 2004 ¹⁸	MLA "bulky"	MEL-TNF	H	20						16,00
Noorda 2002 ³⁸	MLA >75 años	MEL±TNF	H/N	57	40,60			53,40		
	MLA <75 años	MEL±TNF	H/N	158	37,00			48,90		
Knoor 2006 ²⁵	MLA estadio IIIA MD	MEL-DAC	H	40	47,00		42,00			
	MLA estadio IIIAB MD	MEL-DAC	H	51	35,00					21,00
	MLA estadio IV MD	MEL-DAC	H	9	34,00					
Grunhagen 2005 ³⁰	MLA	MEL-TNF	H	83	36,00					
		MEL TNF dosis baja	H	16	19,00					
Zogakis 2001 ⁴¹	MLA	MEL±TNF±INF	H	50	50,00		69,60	30,00		16,80
Klaase 1994 ⁵⁵	MLA	MEL perfusión única	N	45		45,00			30,00	
		MEL doble perfusión	N	42		52,00			36,00	
Klaase 1994 ⁵⁶	MLA	MEL	N	216	42,00		52,00			
Lienard 1999 ⁴⁷	MLA	MEL-TNF-IFN	H	32			23,50			15,50
		MEL-TNF	H	32			27,30			13,30
		MEL	H	103			36,70			19,70

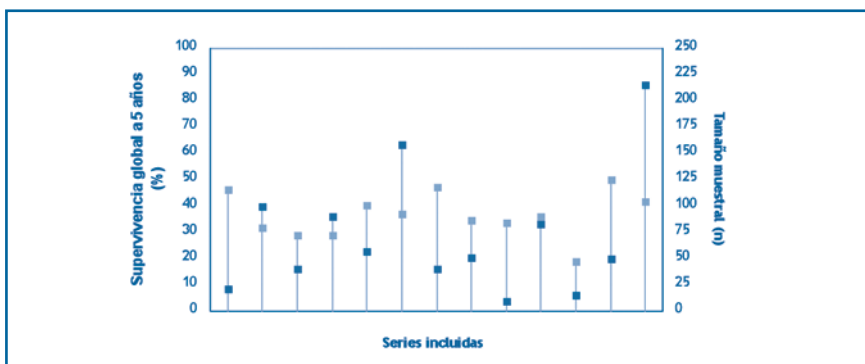
DAC, dacarbacina. H, hipertermia. M-SG, mediana de supervivencia global. M-SLE, mediana de supervivencia libre de enfermedad. MEL, melfalán. MD, estadios de la clasificación MD Anderson. MLA, melanoma localmente avanzado. N, normotermia. SG, supervivencia global. SLE, supervivencia libre de enfermedad. TNF, factor de necrosis tumoral.

En relación a la **supervivencia libre de enfermedad**, un total de 4 estudios, sobre escenarios clínicos similares (recurrencia locorregional no tratada previamente y excluyendo las recaídas a distancia) aunque con diferentes regímenes de perfusión analizaron el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad, con una mediana del 39,45% de supervivencia a los 5 años. En el caso del intervalo de supervivencia libre de enfermedad, este resultado fue analizado en 8 estudios, con una mediana de 16,40 meses (Tabla 28, Figuras 13 y 14).

Tabla 28. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma localmente avanzado tratados con perfusión de miembro aislado

	n estudios	Mediana	Rango
Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años	4	39,45%	16,00%-53,40%
Período libre de enfermedad	8	16,40 meses	6,00-26,00 meses

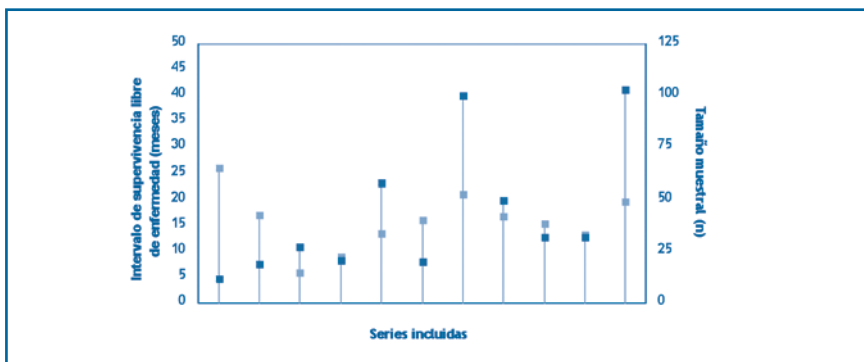
Figura 13. Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable



Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). *Cuadro negro*, número de perfusiones incluidas en la serie (n).

El porcentaje de **supervivencia global** a los 5 años fue evaluado en un total de 8 estudios sobre escenarios clínicos similares, con una mediana de supervivencia global del 35,50% a los 5 años y una mediana de supervivencia global de 32,00 meses (Tabla 29, Figura 15).

Figura 14. Intervalo de supervivencia libre de enfermedad en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.

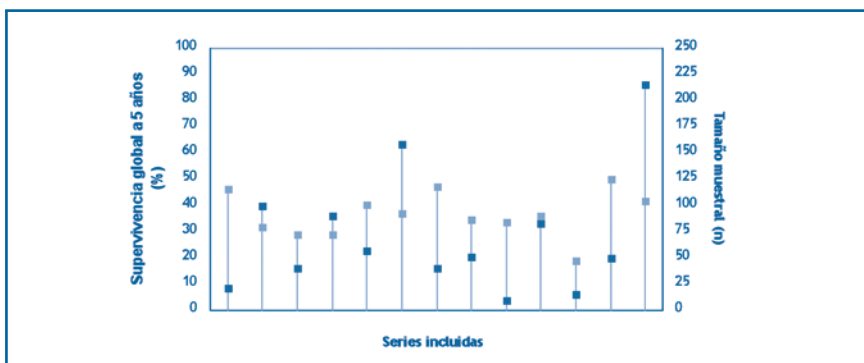


Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n).

Tabla 29. Supervivencia global en pacientes con melanoma localmente avanzado tratados con perfusión de miembro aislado

	n estudios	Mediana	Rango
Supervivencia global a los 5 años	8	35,50%	19,00%-50,00%
Periodo de supervivencia global	5	32,00 meses	23,50-69,60 meses

Figura 15. Supervivencia global a los 5 años en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.



Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n).

PMA con melfalán vs PMA con melfalán y TNF

La extracción de resultados válidos de supervivencia para cada uno de los regímenes de perfusión estudiados fue posible en 5 estudios de PMA con melfalán y en 9 estudios de PMA con melfalán-TNF. Sin embargo, el reducido número de estudios y la dispersión en cuanto a las medidas de supervivencia analizadas (supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad e intervalos libres de enfermedad y de supervivencia global) impidió la elaboración de medidas sintéticas para estas variables (Tablas 30 y 31, Figura 16).

Tabla 30. Resultados de supervivencia global y libre de enfermedad en estudios de perfusión del miembro aislado con melfalán

Autor	Escenario	Régimen	Tª	n	%SG a 5 años	%SG a 3 años	M-SG meses	%SLE a 5 años	%SG a 3 años	M-SLE meses
Aloia 2005 ³⁹	MLA	MEL	H	58		54,00				13,40
Noorda 2004 ³⁵	MLA	MEL	N	40	29,00			30,00		
Klaase 1994 ³⁵	MLA	MEL perfusión única	N	45		45,00			30,00	
		MEL doble perfusión	N	42		52,00			36,00	
Klaase 1994 ³⁶	MLA	MEL	N	216	42,00			52,00		
Lienard 1999 ⁴⁷	MLA	MEL	H	103			36,70			19,70

H, hipertermia. M-SG, mediana de supervivencia global. M-SLE, mediana de supervivencia libre de enfermedad. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. N, normotermia. SG, supervivencia global. SLE, supervivencia libre de enfermedad.

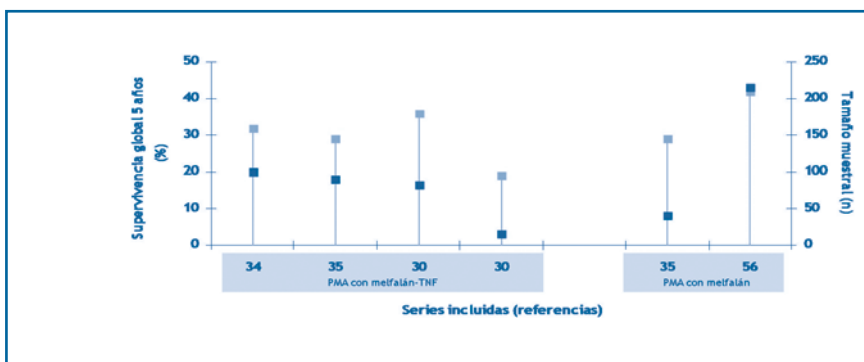
Un único estudio comparativo retrospectivo, entre los seleccionados, evaluó la supervivencia libre de enfermedad de pacientes tratados mediante PMA con melfalán frente a pacientes tratados mediante PMA con melfalán-TNF. En este estudio, los pacientes tratados con melfalán presentaron una supervivencia libre de enfermedad superior a los pacientes tratados con el régimen combinado, sin que se demostrase significación estadística en este resultado (Tabla 32). Paradójicamente, la mayor supervivencia demostrada en el grupo tratado con melfalán coincidió con una mayor tasa de recurrencia que en el grupo melfalán-TNF, sin que tampoco se demostrase significación estadística en este hallazgo (Tabla 32).

Tabla 31. Resultados de supervivencia global y libre de enfermedad en estudios de perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF

Autor	Escenario	Régimen	Tª	n	%SG a 5 años	M-SG meses	%SLE a 5 años	M-SLE meses
Rossi 2008 ²²	MLA	MEL-TNF	H	12				26,00
Hayes 2007 ²⁷	MLA	MEL-TNF	H	27				6,00
Grunhagen 2004 ³⁴	MLA	MEL-TNF	H	100	32,00	25,00		
Noorda 2004 ³⁵	MLA	MEL-TNF	H	90	29,00			16,00
Rossi 2004 ¹⁸	MLA bulky*	MEL-TNF	H	20				16,00
Grunhagen 2005 ³⁰	MLA	MEL-TNF	H	83	36,00			
		MEL TNF dosis baja	H	16	19,00			
Lienard 1999 ⁴⁷	MLA	MEL-TNF-IFN	H	32		23,50		15,50
		MEL-TNF	H	32		27,30		13,30

H, hipertermia. M-SG, mediana de supervivencia global. M-SLE, mediana de supervivencia libre de enfermedad. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. N, normotermia. SG, supervivencia global. SLE, supervivencia libre de enfermedad. TNF, factor de necrosis tumoral.

Figura 16. Supervivencia global a los 5 años en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF y melfalán en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.



Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n). PMA, perfusión del miembro aislado. TNF, factor de necrosis tumoral.

Tabla 32. Estudio comparativos PMA-melfalán vs PMA-melfalán-TNF

		n	Supervivencia libre de enfermedad a 5 años
Noorda 2004 ³⁵	PMA-melfalán	40	30,00%
	PMA-melfalán-TNF	90	16,00%
	p		0,6

Recurrencia

En 7 estudios seleccionados se obtuvieron resultados válidos de frecuencia de recurrencia locorregional después de la obtención de respuesta terapéutica objetiva mediante PMA (Tabla 33, Figura 17). La mediana de recurrencia en los estudios agrupados por escenarios clínicos similares, melanoma localmente avanzado no perfundido previamente, fue del 40,50% (rango: 15,00%-56,30%). En relación con la recurrencia sistémica, 5 artículos analizaron esta medida de resultado, con una mediana del 29,00% (rango: 17,00%-50,00%).

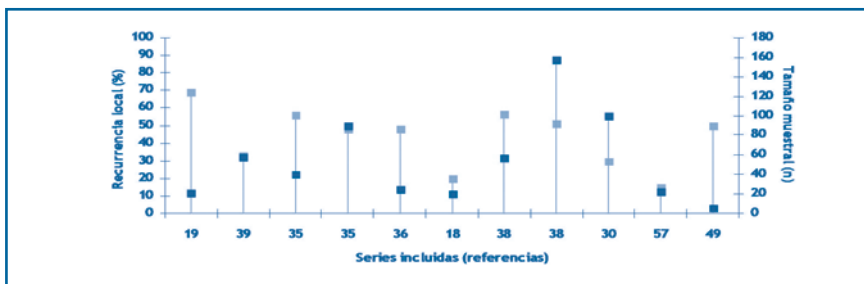
En cuanto al intervalo de aparición de la recurrencia, existió variabilidad en la forma de describir el momento de observación de la recurrencia; sin embargo, en 6 estudios se proporcionó el periodo de tiempo transcurrido desde la PMA y el desarrollo de la recurrencia, con una mediana de estos intervalos libres de recurrencia de 10,5 meses (rango: 6,00-30,00 meses) (Figura 18).

Tabla 33. Resultados de recurrencia local y a distancia en estudios de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado irreseccable

Autor	Escenario	Régimen	T ^a	n	Recurrencia %	Intervalo libre de recurrencia local Mediana y rango en meses	Recurrencia a distancia %
Noorda 2006 ¹⁹	MLA recurrencia post-PMA	MEL ± TNF repetida	H/N	21	69,00	9,00 7,00-14,00	
Aloia 2005 ²⁹	MLA	MEL	H	58	33,00	13,4 6,9-44,8	
Noorda 2004 ³⁵	MLA	MEL	N	40	56,00	30,00	0,00-60,00
		MEL-TNF	H	90	48,00	16,00 9,00-23,00	
Noorda 2004 ³⁶	MLA metástasis sucesivas	MEL±TNF	H/N	25	48,00	6,00 rango intercuartílico: 5,00-13,00	Rossi 2004 ¹⁸
MLA "bulky"	MEL-TNF	H	20	20,00			50,00
Noorda 2002 ³⁸	MLA >75 años	MEL±TNF	H/N	57	56,30	9,00 5,00-18,00	
	MLA <75 años	MEL±TNF	H/N	158	51,10	6,00 4,00-14,00	
Grunhagen 2005 ³⁰	MLA	MEL-TNF	H	83			29,00
		MEL - TNF dosis baja	H	16	30,00		22,00
Vaglini 1994 ⁵⁷	MLA	MEL-TNF	H	22	15,00		42,00
Lienard 1992 ⁵⁸	MLA	MEL-TNF	H	20			34,78
Feldman 1999 ⁴⁹	MLA post-PMA	MEL-TNF	H	6	50,00	12,00 2,00-46,00	17,00

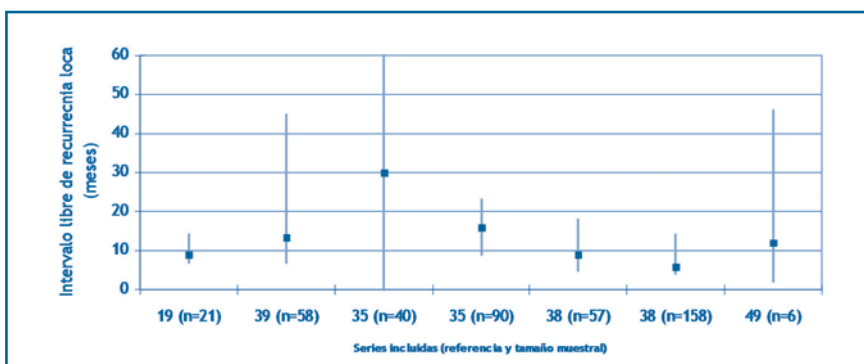
H, hipertermia. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. N, normotermia. TNF, factor de necrosis tumoral.

Figura 17. Recurrencia en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.



Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n).

Figura 18. Mediana y rangos de intervalo libre de recurrencia de la perfusión del miembro aislado en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable.



En relación con los estudios que proporcionan intervalos para el desarrollo de recurrencias (intervalo libre de recurrencia) el estudio de Noorda y cols.³⁶ comparó la PMA en el tratamiento de recurrencias de melanoma sucesivas irreseccables con la exéresis quirúrgica de las recurrencias reseccables, demostrando una mediana del intervalo libre de recurrencia 4,7 veces (IC95% 2,80-7,90; p=0,0001) más prolongada para la misma recurrencia (primera, segunda, tercera, etc.) en los pacientes tratados con PMA. De este modo, si la PMA fue llevada a cabo después de la 3ª recurrencia, la mediana del intervalo libre de recurrencia fue de 23 meses (IC95% 12-43 meses), en comparación con un intervalo libre de recurrencia de 3 meses (IC95% 2-6 meses) en aquellos pacientes que no fueron tratados mediante PMA³⁶.

Noorda y cols.¹⁹ llevaron también a cabo otro estudio observacional en el que describieron la respuesta terapéutica y la tasa de recurrencia de la PMA en el tratamiento de recurrencias locales de melanoma previamente tratadas con PMA (Tabla 33). A pesar de la elevada tasa de respuesta completa demostrada en los pacientes tratados con PMA sucesiva (62,00%), la tasa de recurrencia demostrada después de segundas perfusiones fue también elevada (69,00%), y superior a la mediana de recurrencia observada en esta revisión sistemática para la PMA como tratamiento de primeras recurrencias (40,50%). No obstante, el intervalo libre de recurrencia resultó similar al de los pacientes tratados con PMA por primera vez (9 meses)¹⁹.

PMA con melfalán vs PMA con melfalán y TNF

Entre los 9 estudios en los que se proporciona información sobre frecuencia de recurrencia, 6 estudios permitieron extraer datos sobre la recurrencia obtenida por cada uno de los regímenes de quimioterapia en perfusión (melfalán y melfalán-TNF). En los estudios en los que se evaluó la recurrencia después del tratamiento combinado se observó una mediana de recurrencia del 30,00%, frente a una mediana del 44,50% en los estudios de perfusión con melfalán solo (Tabla 34). Un estudio seleccionado comparó la frecuencia de recurrencias en pacientes tratados con melfalán y en pacientes tratados con el régimen combinado, encontrando una frecuencia inferior de recurrencias en los pacientes tratados con el régimen combinado, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa (Tabla 35).

Tabla 34. Recurrencia locorregional en pacientes tratados con melfalán y melfalán-TNF

	Estudios	Mediana	Rango
PMA-melfalán	2	44,50%	33,00%-56,00%
PMA-melfalán-TNF	4	30,00%	15,00%-50,00%

Tabla 35. Estudios comparativos PMA-melfalán vs PMA-melfalán-TNF

		n	Recurrencia
Noorda 200435	PMA-melfalán	40	56,00%
	PMA-melfalán-TNF	90	48,00%
	P		0,7

Recomendaciones

- La tasa de recurrencia locorregional en los pacientes con melanoma localmente avanzado tratados mediante perfusión del miembro aislado alcanza el 50% en la mitad de los estudios disponibles. **Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B.**
- No existen diferencias significativas en cuanto al riesgo de recurrencia entre la perfusión del miembro aislado con melfalán y melfalán-TNF. **Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B.**
- La perfusión del miembro aislado para el tratamiento de recurrencias previamente tratadas con perfusión proporciona tasas de respuesta e intervalos libres de recaída similares a los de la primera perfusión. **Nivel de evidencia III, grado de recomendación B.**

Tasa de amputaciones evitadas

La frecuencia de amputaciones evitadas fue evaluada en 2 estudios de PMA en melanoma localmente avanzado irreseccable. En estos estudios, sobre un total de 48 pacientes tratados, la tasa de amputaciones evitadas fue del 95% y 100% respectivamente. En el estudio de Noorda y cols, la tasa de amputaciones evitadas del 95% hace referencia a pacientes tratados con PMA repetidas por recurrencias sucesivas (Tabla 36).

Tabla 36. Resultados de amputaciones evitadas mediante perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado irreseccable

Autor	Escenario clínico	Régimen	T ^a	n	Amputaciones evitadas
Hayes 2007 ²⁷	MLA	Melfalán-TNF	H	27	100%
Noorda 2006 ¹⁹	MLA	Melfalán±TNF repetida	H/N	21	95%

H, hipertermia. N, normotermia. TNF, factor de necrosis tumoral.

Recomendaciones

- La perfusión del miembro aislado en el paciente con melanoma localmente avanzado irreseccable permite evitar la amputación de la extremidad afectada. **Nivel de evidencia III, grado de recomendación B.**

Efectividad terapéutica en el paciente de edad avanzada

Los estudios de PMA en pacientes con melanoma incluyeron pacientes de edad media y avanzada con una mediana de edad en estos estudios de 62,00 años (rango de edad media 49,00-79,00 años), como corresponde al pico de incidencia del melanoma en la población general. Entre estos estudios, Noorda y cols.³⁸ compararon la respuesta terapéutica de la PMA en paciente mayores y menores de 75 años, sin que se demostrasen diferencias significativas en cuanto a la tasa de respuesta completa, tasa de recurrencia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre ambos grupos etarios (Tabla 37).

Tabla 37. Estudio comparativos de efectividad terapéutica de la PMA en pacientes mayores y menores de 75 años

		Grupo	Edad media	n	RC	REC	SLE	SG
Noorda 2002 ³⁸	PMA melfalán± TNF	>75 años	79,00	57	56,10%	56,30%	53,40%	40,60%
		<75 años	60,00	158	58,20%	51,10%	48,90%	37,00%
		p			0,79	0,61	0,36	0,49

PMA, perfusión del miembro aislado. REC, recurrencia local. RC, respuesta completa. SG, supervivencia global a 5 años. SLE, supervivencia libre de enfermedad a los 5 años. TNF, factor de necrosis tumoral.

Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado resecable –PMA adyuvante.

La eficacia terapéutica de la PMA postquirúrgica como adyuvante en el paciente con enfermedad localmente avanzada resecable ha sido evaluada en 3 estudios posteriores a 1990, en los que se analizaron un total de 152 perfusiones posteriores a la exéresis quirúrgica de la recidiva locorreional (Tabla 38). Entre estas series se incluyeron 2 estudios comparativos no aleatorizados con grupo control consistente en pacientes sometidos exclusivamente a exéresis quirúrgica de la recidiva. En los estudios de PMA adyuvante las medidas de resultado proporcionadas fueron la

supervivencia global y/o libre de enfermedad y el porcentaje de recurrencia local y/o sistémica.

Aquellos estudios anteriores a 1990, en tanto que aplicaban protocolos actualmente no vigentes y que incluían la disección ganglionar electiva como estándar de tratamiento, fueron excluidos de esta evaluación por evaluar una opción terapéutica (exéresis del melanoma con disección ganglionar electiva) abandonada por los consensos internacionalmente aceptados actualmente.

Brobeil y cols.⁵⁰ demostraron, en un estudio prospectivo comparativo con controles históricos demostraron, la ventaja estadísticamente significativa de la PMA adyuvante en términos de supervivencia global (70% vs 43% a 5 años, $p=0,02$), supervivencia libre de enfermedad (75% vs 52% a 5 años, $p=0,028$) y recurrencia local (24% vs 49%) (Tabla 39). Sin embargo, este estudio presentó importantes limitaciones metodológicas basadas principalmente en una selección de controles históricos con peor pronóstico en función de la localización anatómica, índice de Breslow, presencia de ulceración, etc., sin que se complete análisis estratificado para cada uno de estos factores.

Tabla 38. Estudios de evaluación de la perfusión del miembro aislado como tratamiento adyuvante de la exéresis quirúrgica del melanoma localmente avanzado

Autor	Régimen	T ^a	n	SG(%)	M-SG meses	REC(%)	SLE(%)	M-SLE meses	REC-S(%)
Brobeil 1998 ⁵⁰	MEL+CIR	H	59	70,00		24,00	75,00	22,06	
	CIR		248	43,00		49,00	52,00	14,26	
Papa 1996 ⁵³	CIS+CIR	H	60	49,00	45,80	23,33			33,33
Hafstrom 1991 ⁶⁰	MEL+CIR	H	33		57,00	45,45		17,00	18,18
	CIR		36		39,00	66,67		10,00	16,67

CIR, exéresis quirúrgica. CIS, cisplatino. H, hipertermia. MEL, melfalán. M-SG, mediana de supervivencia global. M-SLE, mediana de supervivencia libre de enfermedad. REC, recurrencia local. REC-S, recurrencia a distancia. SG, supervivencia global. SLE, supervivencia libre de enfermedad.

En el estudio prospectivo aleatorizado de Hafstrom y cols.⁶⁰ el intervalo de supervivencia libre de enfermedad fue significativamente superior en los pacientes que recibieron PMA adyuvante (17,00 vs 10,00 meses, $p=0,04$); de la misma forma, el intervalo de supervivencia global observado resultó favorable a los pacientes tratados con adyuvancia, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (57,00 vs 39,00 meses, $p=0,28$) (Tabla 39).

Tabla 39. Estudios comparativos PMA adyuvante vs cirugía del melanoma localmente avanzado

		SG(%)		ISG en meses		SLE(%)		ISLE en meses		REC(%)
Brobeil 1998 ⁵⁰	Cirugía + P M A - melfalán	70,00%	p=0,02			75,00	p=0,0028			24,00
	Cirugía	43,00%								52,00
Hafstrom 1991 ⁶⁰	Cirugía + P M A - melfalán			57,00	p=0,28			17,00	p=0,04	45,45
	Cirugía			39,00			10,00	66,67		

SG, porcentaje de supervivencia global; ISG, intervalo de supervivencia global, en meses; SLE, supervivencia libre de enfermedad; ISLE, intervalo de supervivencia libre de enfermedad, en meses; REC, porcentaje de recurrencia locorregional.

Las importantes limitaciones metodológicas de los estudios sobre PMA adyuvante, derivadas principalmente de tamaños muestrales reducidos y selección de controles no comparables, impide la propuesta de recomendaciones sobre los beneficios de la PMA como tratamiento adyuvante de la resección quirúrgica de las metástasis locorregionales del melanoma.

Perfusión del miembro aislado en otros escenarios clínicos de melanoma

En el paciente con melanoma, la perfusión del miembro aislado ha sido practicada en escenarios clínicos distintos a la metástasis locorregional irreseccable; entre ellos, la PMA se ha aplicado los 2 siguientes escenarios clínicos:

- PMA en el tratamiento de metástasis locorregionales reseccables
- PMA como tratamiento adyuvante de la resección quirúrgica del melanoma primario de alto riesgo.

Sin embargo, la supremacía de la cirugía en el tratamiento de la metástasis locorregional reseccable junto con la escasez de estudios sobre estas indicaciones, y el escaso tamaño muestral de los mismos, fueron consideradas limitaciones metodológicas mayores que justificaron la exclusión de estudios de PMA sobre estos escenarios clínicos.

Factores predictivos de respuesta y supervivencia en el tratamiento del melanoma con perfusión del miembro aislado

La influencia de determinados factores clinicopatológicos en la respuesta terapéutica obtenida mediante PMA, así como sobre la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con melanoma localmente avanzado ha sido evaluada en 7 estudios seleccionados en esta revisión sistemática (Tabla 40). Se incluyeron en este apartado aquellos estudios en los que se completó un análisis univariante y/o multivariante para la determinación de factores independientes predictivos de respuesta terapéutica, supervivencia global y/o libre de enfermedad y recurrencia en pacientes tratados con PMA.

En estos estudios, los factores predictivos de respuesta terapéutica y de supervivencia analizados fueron la edad, sexo, localización en extremidades superiores o inferiores, estadio clínico, índice de Breslow, ulceración, carga tumoral, estatus ganglionar, cirugía previa, régimen de perfusión empleado y experiencia del equipo de perfusión (Tabla 40).

Tabla 40. Factores predictivos de respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable tratados con perfusión del miembro aislado

	Análisis univariante	Análisis multivariante
Rossi 2008 ²²		<p>Variables analizadas Edad, sexo, respuesta a PMA, Breslow del melanoma primario, estatus ganglionar en el momento de la PMA, régimen terapéutico (PMA+INF vs PMA sin INF)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia global Régimen terapéutico empleado (PMA+INF>PMA sin INF) (p=0,037)</p>
Aloia 2005 ²⁹	<p>Variables analizadas Edad, sexo, localización (EES vs EEII), estatus ganglionar, carga tumoral</p> <p>Factores predictivos de recurrencia a distancia Estatus ganglionar con ganglios positivos(p=0,02)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia global Respuesta completa a PMA (p=0,03)</p> <p>Factores predictivos de recurrencia local No se demostraron factores independientes</p>	
Noorda 2004 ³⁵		<p>Variables analizadas Estatus ganglionar, estadio clínico según clasificación MD Anderson, sexo, Breslow del melanoma primario, ulceración, cirugía previa, localización anatómica, carga tumoral</p> <p>Factores predictivos de respuesta completa Estatus ganglionar, con ausencia de metástasis ganglionar (p=0,01)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad Estadio clínico: estadio IIIA, frente a IIIAB-IV (p=0,02)</p>
Vrouenraets 1999 ⁴⁸	<p>Variables analizadas Fecha de perfusión (anterior vs posterior a 1991), régimen terapéutico (melfalán vs melfalán-TNF), toxicidad, estatus ganglionar</p> <p>Factores predictivos de respuesta completa Periodo de realización de perfusión, 1991-1994 frente a periodos anteriores (p=0,014) Régimen de PMA con TNF (p=0,015) Ausencia de afectación ganglionar regional (p=0,019)</p>	<p>Variables analizadas Régimen de PMA, estatus ganglionar, número de lesiones, número de recurrencias previas, toxicidad</p> <p>Factores predictivos de respuesta completa Régimen de PMA con TNF (p=0,0076) Ausencia de afectación ganglionar regional (p=0,0025)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia libre de recurrencia Una sola lesión frente a más de una (p=0,047)</p>

Tabla 40. Factores predictivos de respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable tratados con perfusión del miembro aislado (Continuación)

Análisis univariante	Análisis multivariante
<p>Brobeil 1998⁵⁰</p>	<p>Escenario → PMA en el melanoma localmente avanzado reseccable (PMA adyuvante) Variabes analizadas PMA vs no PMA, edad, Breslow, ulceración Factores predictivos de supervivencia global PMA completada (p=0,0062) Edad más avanzada (p=0,0162) Factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad PMA completada (p=0,0142) Edad más avanzada (p=0,038)</p>
<p>Grunhagen 2004³⁴</p> <p>Variabes analizadas Edad, sexo, localización (EES vs EEI), estatus ganglionar, estadio clínico según clasificación MD Anderson, diámetro tumoral, nº de lesiones, INF, PMA previa, fecha de PMA, respuesta completa Factores predictivos de respuesta completa Estadio clínico, estadio IIIA frente a IIIAB (p=0,05) y IV (p=0,006) Fecha de PMA, 2^{as} 50 perfusiones frente a las 1^{as} 50 perfusiones (p=0,02) Factores predictivos de progresión local Nº de lesiones, menos de 10 lesiones frente a más de 10 (p=0,001) Fecha de PMA, 1^{as} 50 perfusiones frente a las 2^{as} 50 perfusiones (p=0,02) Respuesta completa (p<0,001) Factores predictivos de supervivencia global Sexo femenino (p=0,02) Estadio clínico, estadio IIIA frente a IIIAB (p=0,01) y IV (p<0,001) Diámetro de lesiones mayores (p=0,005) Respuesta completa (p<0,001)</p>	<p>Variabes analizadas Edad, sexo, localización (EES vs EEI), estatus ganglionar, estadio clínico según clasificación MD Anderson, diámetro tumoral, nº de lesiones, INF, PMA previa, fecha de PMA, respuesta completa Factores predictivos de progresión local Nº de lesiones, con más de 10 lesiones (p=0,001) Factores predictivos de respuesta completa Estadio clínico, estadio IIIA frente a IIIAB (p=0,053) y IV (p=0,006) Factores predictivos de supervivencia global Estadio clínico, estadio IIIA frente a IIIAB (p=0,011) y IV (p<0,001)</p>
<p><i>EEI, extremidades inferiores. EES, extremidades superiores. INF, interferón. PMA, perfusión del miembro aislado. TNF, factor de necrosis tumoral.</i></p>	

El análisis univariante identificó como factores predictivos de respuesta completa el régimen de quimioterápico empleado en la PMA, el estadio clínico, el estatus ganglionar y la fecha de realización de la perfusión. La respuesta completa a la perfusión, así como el sexo femenino, el estatus ganglionar, el estadio clínico y el tamaño de las lesiones tumorales fueron identificados como factores predictivos de supervivencia global (Tabla 40).

En el análisis multivariante, el estadio clínico, el estatus ganglionar, el régimen de PMA empleado (con o sin TNF) y la fecha de perfusión fueron identificados como factores predictivos de respuesta completa. De la misma forma, el régimen de quimioterapia, el estadio clínico, la edad y el número de lesiones tumorales fueron demostrados como factores predictivos de la supervivencia en pacientes tratados mediante PMA.

Debe tenerse en cuenta que el análisis de factores predictivos descrito en este informe se extrae de estudios observacionales, consistentes principalmente en series retrospectivas de casos, y por tanto de limitada validez interna y externa. Esta limitación metodológica dificulta la propuesta de recomendaciones claras coherentes con los resultados obtenidos de estudios primarios.

Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del sarcoma de partes blandas

La perfusión del miembro aislado como tratamiento del sarcoma de partes blandas irresecable de extremidades ha sido ampliamente estudiada en la literatura. Un total de 20 estudios sobre esta indicación fueron seleccionados entre los 43 estudios incluidos (46,51%) en esta revisión sistemática, los cuales incluyeron el análisis de 1.392 perfusiones practicadas en pacientes con tumor irresecable cuya alternativa terapéutica era la amputación (Tabla 41). El diseño predominante de estudios fue la serie de casos (n=15, 75,00%), seguido por estudios de cohortes (n=2, 10,00%), cuasi-experimentales (n=2, 10,00%) y 1 estudio controlado aleatorizado (5,00%). La mediana de la edad de los pacientes incluidos en estos estudios fue de 54,00 años (rango 43,00-79,50 años).

El escenario clínico en la mayoría de los casos fue el tratamiento primario del paciente con sarcoma de partes blandas irresecable localizado en las extremidades (n=16, 80,00%), seguido de la PMA como tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante de la cirugía (n=3, 15,00%) y la PMA como tratamiento adyuvante de la radioterapia del tumor (n=1, 5,00%). No obstante, los estudios de PMA neoadyuvante, previa a la resección quirúrgica, no presentaron diseños comparativos frente a resección quirúrgica sola por lo que los resultados obtenidos se limitan a la descripción de respuesta terapéutica obtenida con esta indicación, sin datos sobre el beneficio de la neoadyuvancia con PMA en el tratamiento del SPB. La mayoría de los estudios incluyeron diferentes tipos histopatológicos de tumores agrupados bajo el concepto de sarcomas de partes blandas; un estudio incluyó exclusivamente a pacientes con linfangiosarcoma de Stewart-Treves (Tabla 41).

Tabla 41. Estudios seleccionados de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del paciente con sarcoma de partes blandas irresecable

Autor	n perfusiones	Tipos de estudios		Escenario clínico	Régimen
Hayes 2007 ²⁷	16	SC	O	SPB irresecable (tto)	MEL-TNF
Grunhagen 2005 ³⁰	240	CR	O	SPB irresecable (tto)	MEL-TNF
Pennacchioli 2007 ²³	88	CR	O	SPB irresecable (tto)	MEL/DOX±TNF
Grunhagen 2006 ²⁸	217	SC	O	SPB irresecable (tto)	MEL-TNF
Bonvalot 2005 ³¹	100	ECA	E	SPB irresecable (tto)	MEL-TNF
Grunhagen 2005 ³²	64	SC	O	SPB irresecable (tto)	MEL-TNF
Lans 2005 ³³	30	SC	O	SPB irresecable post-RT	MEL-TNF
Van Etten 2003 ¹²	34	SC	O	SPB irresecable >75 años	
Lans 2002 ³⁹	16	SC	O	Linfangiosarcoma irresecable (tto)	MEL-TNF
Kim 2001 ⁴⁰	5	SC	O	SPB irresecable (tto)	MEL
Eggermont 1996 ⁵²	186	SC	O	SPB irresecable (tto)	MEL-TNF
Rossi 2004 ³⁷	27	SC	O	SPB irresecable (tto)	TNF-DOX
Kettelhack 1990 ⁶¹	12	SC	O	SPB irresecable (tto)	MEL-CIS
Lejeune 2000 ⁴³	24	SC	O	SPB neoadyuvante	MEL-TNF
Eroglu 2000 ⁴⁴	37	SC	O	SPB neoadyuvante	DOX-CIS
Lev-Chelouche 1999 ⁴⁵	15	SC	O	SPB irresecable (tto)	MEL-TNF
Rossi 1999 ⁴⁶	67	CE	E	SPB irresecable (tto)	DOX
Eggermont 1997 ⁵¹	125	CE	E	SPB irresecable (tto)	MEL-TNF
Rossi 1992 ⁵⁹	12	SC	O	SPB irresecable (tto)	DOX
Van Ginkel 2007 ²⁴	77	SC	O	SPB neoadyuvante	MEL-TNF
	1.392				

CC, casos-control. CE, estudio cuasi-experimental. CIS, cisplatino. CP, cohortes prospectivas. CR, cohortes retrospectivas. DAC, dacarbacina. DOX, doxorubicina. E, experimental. ECA, estudio aleatorizado controlado. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. O, observacional. SC, serie de casos. SPB, sarcoma de partes blandas. Tto, intención terapéutica. TNF, factor de necrosis tumoral- α .

Además de la heterogeneidad derivada de los tipos tumorales considerados bajo el concepto de SPB, los estudios revisados incluyen tumores irresecales tanto primarios como recurrentes, sin que proporcionen en la mayoría de los casos resultados desagregados para cada presentación clínica.

El régimen de quimioterapia profundida en los estudios sobre SPB ha sido mayoritariamente el régimen combinado melfalán-TNF (n=13 estudios, 65,00%), con 1 estudio sobre PMA con melfalán solo (5,00%), y otros 3 estudios con otras combinaciones de quimioterápicos (15,00%) (Tabla 27). Este predominio de estudios sobre PMA con melfalán-TNF se relaciona con la mejora significativa de los resultados de la PMA en SPB después de la introducción del TNF.

Las medidas de resultados aplicadas en estos estudios y cuyos resultados son extraídos en esta revisión sistemática se describieron ya en la Tabla 12.

Perfusión terapéutica del miembro aislado en el paciente con sarcoma de partes blandas irreseca-ble de las extremidades

El tratamiento del paciente con sarcoma de partes blandas irreseca-ble de las extremidades ha sido evaluado en 16 estudios incluidos en esta revisión sistemática (80,00% de los estudios sobre PMA en sarcoma de partes blandas), con un total de 1.212 perfusiones analizadas. La mediana de edad de los pacientes incluidos en estos estudios fue de 56,79 años (rango: 47,00-79,50 años). Un estudio revisado evaluó la efectividad terapéutica y la toxicidad de la PMA en el tratamiento de sarcomas de partes blandas irreseca-bles en pacientes mayores de 75 años.

Respuesta terapéutica

En 15 de los 20 estudios de PMA en sarcoma de partes blandas se proporcionaron resultados de respuesta terapéutica, con una mediana de respuesta completa del 32,00% y respuesta global del 74,50% para la serie completa de estudios incluidos (Tablas 43 y 44, Figura 19).

Tabla 43. Respuesta terapéutica en estudios de evaluación de la perfusión del miembro aislado en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable de las extremidades.

Autor	Escenario clínico	Régimen	T ^a	n	RG(%)	RC(%)	RP(%)	NR(%)
Pennacchioli 2007 ²³	SPBI	AB	H	37	84,00	19,00	65,00	16,00
		AB-TNF	H	51	96,00	41,00	55,00	4,00
Hayes 2007 ²⁷	SPBI	MEL-TNF	H	16	53,00	20,00	33,00	
Grunhagen 2006 ²⁸	SPBI	MEL-TNF	H	217	69,00	18,00	51,00	29,00
Grunhagen 2005 ³²	SPBI	MEL-TNF	H	192	74,00	21,00	53,00	24,00
		MEL-TNF dosis baja	H	48	69,00	38,00	31,00	25,00
Bonvalot 2005 ³¹	SPBI	MEL-TNF 0,5mg	H	25	68,00	32,00	36,00	
		MEL-TNF 1mg	H	25	56,00	40,00	16,00	
		MEL-TNF 2mg	H	25	72,00	32,00	40,00	
		MEL-TNF 3-4mg	H	25	64,00	40,00	24,00	
Grunhagen 2005 ³⁰	SPBI	MEL-TNF	H	64	87,00	42,00	45,00	11,00
Van Etten 2003 ¹²	SPBI > 75 años	MEL-TNF	H	34	67,00	38,00	29,00	26,00
Lans 2002 ³⁹	Linfangiosarcoma	MEL-TNF	H	16	87,00	56,00	31,00	6,00
Kim 2001 ⁴⁰	SPBI	MEL	H	5		100,00		
Eggermont 1996 ⁵²	SPBI	MEL-TNF	H	186	75,00	18,00	57,00	22,00
Rossi 2004 ³⁷	SPBI	TNF-DOX	H	27	66,00	8,00	58,00	34,00
Lev-Chelouche 1999 ⁴⁵	SPBI	MEL-TNF	H	15	92,00	38,00	54,00	8,00
Rossi 1999 ⁴⁶	SPBI	DOX-TNF	H	20	92,30	26,30	64,60	7,70
Eggermont 1997 ⁵¹	SPBI	MEL-TNF-IFN	H	55	87,00	36,00	51,00	13,00
		MEL-TNF	H	70	83,00	27,00	56,00	17,00
Rossi 1992 ⁵⁹	SPBI	DOX	H	12	66,66	25,00	41,66	33,33

AB, antiblástico. DOX, doxorubicina. H, hipertermia. MEL, melfalán. N, normotermia. NR, no respuesta. RC, Respuesta completa. RG, respuesta global. RP, respuesta parcial. SPBI, sarcoma de partes blandas irresecable. TNF, factor de necrosis tumoral.

Figura 19. Respuesta global en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable.



Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n).

Tabla 44. Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado en el paciente con sarcoma de partes blandas (n=15 estudios, 1.212 perfusiones)

	Mediana	Rango
Respuesta global	74,50%	53,00%-97,00%
Respuesta completa	32,00%	8,00%-100,00%
Respuesta parcial	48,00%	16,00%-65,00%
No respuesta	17,00%	4,00%-34,00%

Tabla 45. Respuesta terapéutica en pacientes tratados con sarcoma de partes blandas tratados con perfusión de miembro aislado con melfalán-TNF

PMA-Melfalán-TNF n= 1.013 perfusiones (10 estudios)		
	Mediana	Rango
Respuesta global	74,00%	53,00%-97,00%
Respuesta completa	36,00%	18,00%-61,00%
Respuesta parcial	40,00%	16,00%-57,00%
No respuesta	17,00%	4,00%-29,00%

Entre los estudios seleccionados de PMA en sarcoma de partes blandas irresecable, 10 estudios incluyeron resultados válidos sobre respuesta tera-

péutica de la PMA con melfalán-TNF (n=1.013 perfusiones) frente a 1 solo estudio con resultados válidos de respuesta terapéutica de PMA con melfalán como único quimioterápico (n=5 perfusiones) (Tabla 43 y 45). En otros 4 estudios se valoraron las respuestas de regímenes de PMA con doxorubicina sola (n=2 estudios, 98 perfusiones), y en combinación con TNF (n=2 estudios, 45 perfusiones) (Tabla 43). No se identificaron estudios comparativos melfalán vs melfalán-TNF en esta revisión sistemática que permitieran extraer recomendaciones sobre los beneficios de uno u otro régimen.

Efecto de dosis en la PMA con TNF

El régimen de PMA con melfalán-TNF ha sido testado con diferentes dosis de TNF en 2 estudios seleccionados, sin que se demostrasen diferencias significativas en cuanto a la respuesta terapéutica entre dosis reducidas y dosis normales de TNF en régimen combinado melfalán-TNF (Tabla 46).

Tabla 46. Respuesta terapéutica a la perfusión del miembro aislado con diferentes regímenes de dosis de TNF en el tratamiento del sarcoma de partes blandas irresecable

		Respuesta global	Respuesta completa	Respuesta parcial	p
Grunhagen 2005³⁰	TNF dosis normal n=192	73,95%	21,35%	52,60%	p=0,022
	TNF dosis reducida n=48	68,75%	37,50%	31,25%	
Bonvalot 2005³¹	TNF 0,5mg n=25	68,00%	32,00%	36,00%	p=0,93
	TNF 1mg n=25	56,00%	40,00%	16,00%	
	TNF 2mg n=25	72,00%	32,00%	40,00%	
	TNF 3-4mg n=25	64,00%	40,00%	24,00%	

Grunhagen y cols.³⁰ compararon en un estudio prospectivo no aleatorizado la respuesta terapéutica a la perfusión de miembro aislado de pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable con dosis normales de TNF y dosis reducidas, inferiores a 3 mg para extremidades superiores y a 4 mg para

extremidades inferiores. Las respuestas globales obtenidas con las dosis normales fueron superiores (73,95% vs 68,75%) aunque con un porcentaje inferior de respuestas completas (21,35% vs 37,50%) que con el tratamiento a dosis reducidas; sin embargo, no se demostró significación estadística en cuanto a la respuesta global (RC+RP), por lo que los autores concluyen que ambas pautas de TNF, de dosis estándar y dosis reducidas, son igualmente efectivas en la PMA del paciente con sarcoma de partes blandas³⁰.

Bonvalot y cols.³¹ completaron un ensayo aleatorizado en fase II en el que se comparó la efectividad terapéutica de 4 pautas de dosificación de TNF (0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 3-4 mg) en perfusión combinado con melfalán a dosis fija, con 25 perfusiones incluidas en cada brazo de estudio. En esta serie no se demostró diferencia significativa en cuanto a la respuesta global, completa y parcial, evaluada mediante RMN, entre las pautas comparadas ($p=0,93$). Los autores tampoco demostraron diferencias de respuesta objetiva en cada grupo de dosis en cuanto al grado de diferenciación del tumor, localización anatómica o radioterapia previa³¹. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que no existe efecto de dosis con respecto a la respuesta global a la PMA en pacientes con sarcoma de partes blandas. Los mayores beneficios de la perfusión de dosis reducidas de TNF fueron observados en los resultados de toxicidad, como se describe en un apartado posterior.

Régimen de temperatura

La totalidad de los estudios de evaluación de PMA en el paciente con sarcoma de partes blandas incluidos en esta revisión sistemática fueron llevados a cabo mediante regímenes de hipertermia leve o verdadera, por lo que no se extrajeron resultados de eficacia terapéutica en función del régimen de temperatura bajo el que se practicó la PMA.

Recomendaciones

- La perfusión del miembro aislado en el tratamiento del sarcoma de partes blandas irreseccable ha demostrado una tasa de respuesta objetiva elevada. **Nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B.**
- La perfusión del miembro aislado con ciclos de TNF a dosis reducidas proporcionan respuestas terapéuticas similares a los ciclos con dosis estándar. **Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.**

Tasa de amputaciones evitadas

La totalidad de los estudios de PMA terapéutica en pacientes con sarcoma de partes blandas incluyeron pacientes con tumores con criterios de irrese-

cabilidad en los que la alternativa terapéutica era la amputación. Por ello, la tasa de amputaciones evitadas (*limb salvage rate*) como *endpoint* principal o secundario fue analizada en el 93,75% de los estudios seleccionados sobre este escenario clínico (Tabla 47). Con un total de 972 perfusiones analizadas con este fin, la mediana de la tasa de amputaciones evitadas fue del 82,00% (rango 73,00%-92,30%).

Tabla 47. Tasa de amputaciones evitadas mediante perfusión del miembro aislado en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable de las extremidades.

Autor	Escenario clínico	Régimen	n	TAE(%)
Pennacchioli 2007 ²³	SPBI	AB	37	83,80
		AB-TNF	51	82,40
Hayes 2007 ²⁷	SPBI	MEL-TNF	16	73,00
Grunhagen 2006 ²⁸	SPBI	MEL-TNF	217	87,00
Bonvalot 2005 ³¹	SPBI	MEL-TNF 0,5mg	25	88,00
		MEL-TNF 1mg	25	80,00
		MEL-TNF 2mg	25	88,00
		MEL-TNF 3-4mg	25	92,00
Grunhagen 2005 ³⁰	SPBI	MEL-TNF	64	82,00
Van Etten 2003 ¹²	SPBI	MEL-TNF	34	76,00
Lans 2002 ³⁹	Linfangiosarcoma irresecable	MEL-TNF	16	80,00
Kim 2001 ⁴⁰	SPBI	MEL	5	80,00
Eggermont 1996 ⁵²	SPBI	MEL-TNF	186	82,00
Rossi 2004 ³⁷	SPBI	TNF-DOX	27	82,00
Lev-Chelouche 1999 ⁴⁵	SPBI	MEL-TNF	15	76,92
Rossi 1999 ⁴⁶	SPBI	DOX±TNF	67	92,30
Eggermont 1997 ⁵¹	SPBI	MEL-TNF-IFN	55	82,00
		MEL-TNF	70	81,00
Rossi 1992 ⁵⁹	SPBI	ADR	12	91,70

AB, antilblástico. ADR, adriamicina. DOX, doxorubicina. IFN, interferón. SPBI, sarcoma de partes blandas irresecable. MEL, melfalán. TAE, tasa de amputaciones evitadas. TNF, factor de necrosis tumoral.

En la serie de estudios de PMA con melfalán-TNF en los que se analizó esta medida de resultado (n=9 estudios, 773 perfusiones), la tasa de amputaciones evitadas resultó igualmente en una mediana del 82,00% (rango 73,00%-92,00%), sin que se demostrasen diferencias significativas en este indicador en relación a la dosis de TNF perfundida (Tabla 48).

Tabla 48. Amputaciones evitadas mediante diferentes dosis de TNF en perfusión del miembro aislado

		Amputaciones evitadas	P
Bonvalot 2005 ³¹	TNF 0,5 mg	88,00%	no significativa
	TNF 1 mg	80,00%	
	TNF 2 mg	88,00%	
	TNF 3-4 mg	92,00%	

Recomendaciones

- La perfusión del miembro aislado es efectiva para evitar la amputación de pacientes con sarcoma de partes blandas irreseccable de las extremidades. **Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A**
- La dosis de TNF administrada durante la perfusión del miembro aislado no influye en la tasa de amputaciones evitadas en el paciente con sarcoma de partes blandas irreseccable de las extremidades. **Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A**

Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global

En relación a la supervivencia de los pacientes con sarcoma de partes blandas irreseccable tratados exclusivamente con PMA 9 estudios incluidos en esta revisión presentaron resultados válidos; sin embargo, la heterogeneidad en la expresión de resultados de supervivencia (libre de enfermedad y global a 2, 4 y 5 años, e intervalo de supervivencia libre de enfermedad y global) no permitió la extracción de resultados sintéticos para la mayoría de estas medidas de supervivencia (Tabla 49). Los resultados de supervivencia expresados mediante curvas de Kaplan-Meier fueron excluidos de este análisis cuantitativo.

En cuanto al intervalo libre de enfermedad, 6 estudios (n=464 perfusiones) completaron este análisis, con una mediana del intervalo libre de enfermedad después de la PMA de 16,00 meses (rango: 5,00-29,00 meses).

Tabla 49. Resultados de supervivencia en pacientes con sarcoma de partes blandas tratados mediante perfusión del miembro aislado

Autor	Escenario clínico	Régimen	n	SG(%)	M-SG en meses	SLE(%)	M-SLE en meses
Pennacchioli 2007 ²³	SPBI	AB	37	59,00			13,00
		AB-TNF	51				
Hayes 2007 ²⁷	SPBI	MEL-TNF	16				5,00
Grunhagen 2006 ²⁸	SPBI	MEL-TNF	217	49,00	57,00		8,90
Grunhagen 2005 ³⁰	SPBI	MEL-TNF	192	47,00		59,00	
		MEL-TNF dosis baja	48	36,00		44,00	
Bonvalot 2005 ³¹	SPB neoadyuvante	MEL-TNF	100	82,00 a 2 años		49,00 a 2 años	24,00
Grunhagen 2005 ³²	SPBI	MEL-TNF	64	33,00			29,00
Lans 2005 ³³	SPBI post-RT	MEL-TNF	30			12,00	19,00
Van Etten 2003 ¹²	SPBI >75 años	MEL-TNF	34	50,00 a 4 años		50,00 a 2 años	
Kettelhack 1990 ⁶¹	SPBI	MEL-CIS	12		42,00		

AB, antiblástico. CIS, cisplatino. MEL, melfalán. M-SG, mediana de supervivencia global. M-SLE, mediana de supervivencia libre de enfermedad. RT, radioterapia. SG, supervivencia global. SLE, supervivencia libre de enfermedad. SPBI, sarcoma de partes blandas irresecable. TNF, factor de necrosis tumoral.

Recurrencia

En 12 estudios seleccionados (n=958 perfusiones) se obtuvieron resultados válidos de frecuencia de recurrencia locorregional después del tratamiento con PMA (Tabla 50, Figura 20). La mediana de recurrencia en los estudios

agrupados por escenario clínico similar, tratamiento del sarcoma de partes blandas irresecable, fue del 37,80% (rango: 9,10%-59,00%). En relación con la recurrencia a distancia, 6 artículos analizaron esta medida de resultado, con una mediana del 45,00% (rango: 16,60%-72,00%) (Tabla 50).

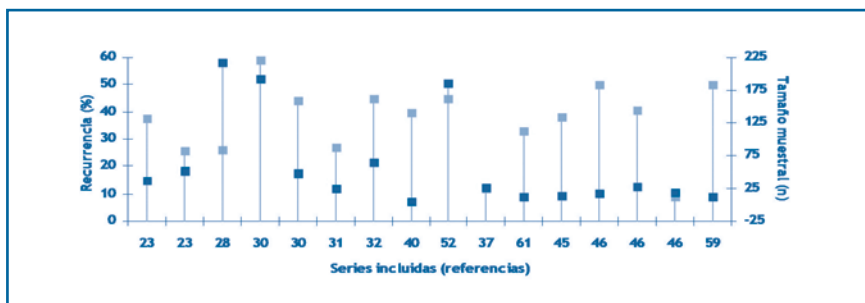
En cuanto al intervalo de aparición de la recurrencia, existió una amplia variabilidad en los períodos de seguimiento post-terapéuticos en los diferentes estudios seleccionados que impide la extracción de datos sobre el intervalo de recurrencia.

Tabla 50. Resultados de recurrencia en pacientes con sarcoma de partes blandas tratados mediante perfusión del miembro aislado

Autor	Escenario clínico	Régimen	n	REC(%)	RECS(%)
Pennacchioli 2007 ²³	SPBI	AB	37	37,80	
		AB-TNF	51	25,50	
Grunhagen 2006 ²⁸	SPBI	MEL-TNF	217	26,00	42,00
Grunhagen 2005 ³⁰	SPBI	MEL-TNF	192	59,00	50,00
		MEL-TNF dosis bajas	48	44,00	45,00
Bonvalot 2005 ³¹	SPBI neoadyuvante	MEL-TNF 3-4mg	25	27,00	
Grunhagen 2005 ³²	SPBI	MEL-TNF	64	45,00	
Lans 2002 ³⁹	Angiosarcoma irresecable	MEL-TNF	16		
Kim 2001 ⁴⁰	SPBI	MEL	5	40,00	60,00
Eggermont 1996 ⁵²	SPBI	MEL-TNF	186	45,00	
Rossi 2004 ³⁷	SPBI	TNF-DOX	27	12,00	
Kettelhack 1990 ⁶¹	SPBI	MEL-CIS	12	33,00	
Lev-Chelouche 1999 ⁴⁵	SPBI	MEL-TNF	15	38,00	72,00
Rossi 1999 ⁴⁶	SPBI	DOX dosis creciente	18	50,00	36,70
		DOX	29	40,90	46,70
		DOX-TNF	20	9,10	16,60
Eggermont 1997 ⁵¹	SPBI	MEL-TNF	125		32,38
Rossi 1992 ⁵⁹	SPBI	ADR	12	50,00	41,66

AB, antiblástico. ADR, adriamicina. DOX, doxorubicina. IFN, interferón. SPBI, sarcoma de partes blandas irresecable. MEL, melfalán. REC, tasa de recurrencia locorregional. RECS, tasa de recurrencia a distancia. TNF, factor de necrosis tumoral.

Figura 20. Recurrencia en cada una de las series incluidas sobre perfusión del miembro aislado en pacientes con sarcoma de partes blandas irresecable.



Cuadro claro, resultado de respuesta global (%). **Cuadro negro**, número de perfusiones incluidas en la serie (n).

Recomendaciones

- La tasa de recurrencia locorregional en los pacientes con sarcoma de partes blandas de las extremidades tratados mediante perfusión del miembro aislado alcanza el 37% en la mitad de los estudios disponibles. **Nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B.**
- La tasa de recurrencia a distancia en los pacientes con sarcoma de partes blandas de las extremidades tratados mediante perfusión del miembro aislado alcanza el 45% en la mitad de los estudios disponibles. **Nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B.**

Factores predictivos de respuesta y supervivencia en el tratamiento del sarcoma de partes blandas con perfusión del miembro aislado

En 3 estudios sobre PMA en el paciente con sarcoma de partes blandas se analizó la influencia de factores clínico-patológicos en la respuesta terapéutica obtenida y sobre la supervivencia libre de enfermedad y global de los pacientes tratados (Tabla 51). En este apartado se incluyeron aquellos estudios en los que se completó un análisis univariante y/o multivariante para la determinación de factores independientes predictivos de respuesta terapéutica, supervivencia global y/o libre de enfermedad y recurrencia en pacientes tratados con PMA.

Los factores predictores de respuesta terapéutica y de supervivencia analizados mediante análisis univariante y/o multivariante en estos estudios fueron la edad, sexo, diámetro tumoral, grado de Trojani, tipo histopatológico, tumor único vs múltiple, tumor primario vs recurrencia, radioterapia previa, régimen de temperatura, toxicidad local, necrosis tumoral, presencia de metástasis, estadio tumoral y localización anatómica (extremidades superiores vs inferiores) (Tabla 51).

Tabla 51. Factores predictores de respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con sarcoma de partes blandas irreseccable tratados con perfusión del miembro aislado

	Análisis univariante	Análisis multivariante
Grunhagen 2006 ²⁸	<p>Variables analizadas Edad, sexo, diámetro tumoral, grado de Trojani, tipo histológico, primario vs recurrencia, tumor único vs múltiple, radioterapia previa</p> <p>Factores predictivos de respuesta terapéutica Tipo histopatológico (p=0,041). El linfangiosarcoma de Stewart-Treves y el sarcoma de Kaposi se asociaron con unas tasas de respuesta más elevadas (p=0,002). Tumor único vs múltiples (p=0,006)</p> <p>Factores predictivos de progresión local Diámetro tumoral: tumores >5cm frente a <5cm (p<0,001) Tipo histopatológico (p<0,001) Recurrencia tumoral (p=0,009) Radioterapia previa (p=0,11) Tumores múltiples frente a tumor única (p<0,001)</p> <p>Factores predictivos de progresión sistémica Grado de Trojani (p=0,001), grados 2 y 3 frente a grado 1 (p=0,001) Tipo histológico (p=0,006)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia Grado de Trojani, grado 1 frente a grados 2 y 3 (p=0,02)</p>	<p>Variables analizadas Edad, diámetro tumoral, grado de Trojani, tipo histológico, tumor único vs múltiple</p> <p>Factores predictivos de progresión local Tipo histológico: sarcoma sinovial (p=0,002), histiocitoma fibroso maligno (p=0,001), leiomiomasarcoma (p=0,004), linfangiosarcoma de Stewart-Treves (p=0,036) Tumores múltiples, frente a tumor único (p<0,001)</p> <p>Factores predictivos de progresión sistémica Edad >50 (p=0,039) Diámetro tumoral >5cm (p=0,005) Grado de Trojani, grados 2 y 3 frente a grado 1 (p=0,03) Tipo histológico: linfangiosarcoma de Stewart-Treves (p=0,005) Tumores múltiples, frente a tumor único (p=0,001)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia Grado de Trojani, grado 1 frente a grados 2 y 3 (p=0,03) Tumor único, frente a tumores múltiples (p=0,015)</p>
Rossi 1999 ⁴⁶	<p>Variables analizadas Edad, sexo, localización, régimen de PMA, diámetro tumoral, metástasis, temperatura de perfusión, necrosis, toxicidad local, grado de diferenciación tumoral (G1-G3)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad local Localización en extremidades inferiores (p=0,01) Perfusión con doxorubicina-TNF, frente a doxorubicina sola (p=0,02) Temperatura >41°C (p=0,01)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia global Ausencia de metástasis (p=0,02) Diámetro tumoral <10cm (p=0,04) Grado de diferenciación G1, frente a G2 y G3 (p=0,03)</p>	<p>Variables analizadas Edad, sexo, localización, estudio ABC, diámetro tumoral, metástasis, temperatura, necrosis, toxicidad local</p> <p>Factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad local Localización en extremidades inferiores (p=0,03) Perfusión con doxorubicina-TNF, frente a doxorubicina sola (p=0,02) Temperatura tumoral >41°C (p=0,03) Toxicidad local IV-V, frente a grados I-III (p=0,04)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia global Ausencia de metástasis (p=0,001) Grado de diferenciación G1, frente a G2 y G3 (p=0,009)</p>

Tabla 51. Factores predictores de respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con sarcoma de partes blandas irreseccable tratados con perfusión del miembro aislado (Continuación)

	Análisis univariante	Análisis multivariante
Eroglu 2000 ⁴⁴	<p>VARIABLES ANALIZADAS Edad, sexo, tumor primario vs recurrencia, estadio tumoral (2, 3, 4), grado tumoral (G2, G3) radioterapia previa, localización anatómica (EESS vs EEII), diámetro tumoral (<10cm, 10-20cm, >20cm)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad Tumor primario, frente a recurrencia (p=0,0060) Estadio tumoral 2, frente a estadio 3 y 4 (p=0,0057) Grado de diferenciación G2, frente a G3 (p=0,0063) Radioterapia previa (p=0,0002)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia global Tumor primario, frente a recurrencia (p=0,0206) Estadio tumoral 2, frente a estadio 3 y 4 (p=0,0029) Grado de diferenciación G2, frente a G3 (p=0,0014) Radioterapia previa (p=0,0013) Diámetro tumoral <10cm, frente a tumores >10cm (p=0,0315)</p>	<p>VARIABLES ANALIZADAS Edad, sexo, primario vs recurrencia, estadio tumoral (2, 3, 4), grado tumoral (G2, G3) radioterapia previa, localización anatómica (EESS vs EEII), diámetro tumoral (<10cm, 10-20cm, >20cm)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad Estadio tumoral: estadio 3, frente a estadio 4 (p=0,0157) Radioterapia previa p=0,0014)</p> <p>Factores predictivos de supervivencia global Grado de diferenciación tumoral, G2 frente a G3 (p=0,0254)</p>
<p><i>EEII, extremidades inferiores. EESS, extremidades superiores. TNF, factor de necrosis tumoral.</i></p>		

Perfusión del miembro aislado en el paciente con melanoma vs. sarcoma de partes blandas

En la siguiente tabla se expresan los resultados sintéticos de efectividad terapéutica de la PMA en pacientes con melanoma localmente avanzado y pacientes con sarcoma de partes blanda (Tabla 52). No obstante, dicha tabla no permite la comparación directa, para lo que deben tenerse en cuenta la metodología, número de estudios y de perfusiones analizadas en cada uno

de los estudios, factores estos que han sido descritos a lo largo del informe (Figura 21).

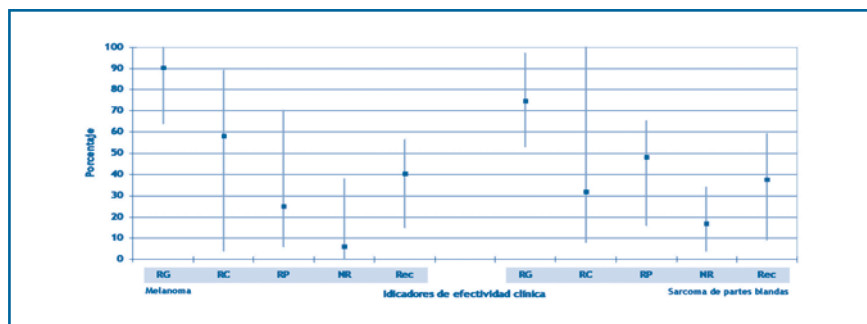
En 2 estudios seleccionados en esta revisión sistemática se aplicaron los mismos regímenes de PMA a grupos de pacientes con melanoma y SPB sin que tampoco ofrecieran comparaciones directas entre los resultados de respuesta terapéutica y supervivencia obtenidos en cada uno de los tipos tumorales (Tabla 53).

Tabla 52. Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado en el melanoma localmente avanzado y el sarcoma de partes blandas.

	RG(%)	RC(%)	RP(%)	NR(%)	REC(%)	TAE(%)
Melanoma localmente avanzado irresecable	90,35 64,00-100,00	58,20 4,00-89,00	25,00 6,00-70,00	6,00 0,00-38,00	40,50 15,00-56,30	
Sarcoma de partes blandas irresecable	74,50 53,00-97,00	32,00 8,00-100,00	48,00 16,00-65,00	17,00 4,00-34,00	37,80 9,10-59,00	82,00 73,00-92,30

NR, no respuesta. REC, recurrencia locorregional. RC, respuesta completa. RG, respuesta global. RP, respuesta parcial. TAE, tasa de amputaciones evitadas.

Figura 21. Respuesta terapéutica de la perfusión del miembro aislado en el melanoma localmente avanzado y el sarcoma de partes blandas. Representación de medianas y rangos.



NR, no respuesta. Rec, recurrencia locorregional. RC, respuesta completa. RG, respuesta global. RP, respuesta parcial.

Tabla 53. Estudios comparativos de perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas irresecable de extremidades.

Autor	Escenario	Régimen	T ^a	n	RG(%)	RC(%)	RP(%)	NR(%)	%SG a 5 años
Hayes 2007 ²⁷	MLA	MEL-TNF	H	27	77,00	41,00	37,00		
	SPBI	MEL-TNF	H	16	53,00	20,00		33,00	
Grunhagen 2005 ³⁰	MLA	MEL-TNF	H	83	96,00	69,00	27,00	5,00	36,00
		MEL TNF dosis baja	H	16	94,00	75,00	19,00	6,00	19,00
	SPBI	MEL-TNF	H	192	74,00	21,00		53,00	24,00
		MEL-TNF dosis baja	H	48	69,00	38,00		31,00	25,00

H, hipertermia. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. NR, no respuesta. RC, respuesta completa. RG, respuesta global. RP, respuesta parcial. SG, supervivencia global. SPBI, sarcoma de partes blandas irresecable. TNF, factor de necrosis tumoral.

Toxicidad de la perfusión del miembro aislado

La toxicidad regional y sistémica asociada a la perfusión del miembro aislado ha sido otro de los aspectos sobre el que los estudios de perfusión del miembro aislado han centrado su interés. En relación con la evaluación de la toxicidad de la PMA, 27 estudios publicados (64,30% de los estudios de PMA seleccionados) cumplieron criterios de inclusión en esta revisión sistemática, en los cuales se analizó la toxicidad asociada a 2.644 perfusiones, el 56,09% (n=1.483) en pacientes con melanoma, y un 43,91% (n=1.161) en pacientes con sarcoma de partes blandas. La edad media de los pacientes incluidos en los estudios de toxicidad fue de 57,72 años (IC 95% 41,52-73,92), superior en los estudios sobre pacientes con melanoma (64,63 años, IC 95% 52,41-76,85) que en los estudios sobre sarcoma de partes blandas (53,79 años, IC 95% 41,17-66,41).

La evaluación sistemática de los resultados de toxicidad ha encontrado dificultades derivadas de la heterogeneidad de las escalas o sistemas de

clasificación de toxicidad aplicados en cada uno de los estudios. Para la toxicidad regional, aunque los estudios fueron seleccionados en base a la aplicación de la clasificación de toxicidad regional de Wieberdink (Tabla 2), numerosos estudios no proporcionaron de forma clara el porcentaje de pacientes con toxicidad en cada uno de los grados de esta clasificación (de I a V), mientras que en otros estudios los resultados proporcionados no fueron cuantificados o simplemente se limitaron a los grados máximos de toxicidad según esta escala (III, IV y V). Por lo tanto, se presentan en esta revisión sistemática los resultados de aquellos estudios que proporcionaron resultados válidos de toxicidad regional, de acuerdo a los grados establecidos en la clasificación de toxicidad regional de Wieberdink.

En relación a la evaluación de la toxicidad sistémica, la heterogeneidad en la expresión de los resultados fue máxima, a pesar de que los estudios fueron seleccionados en base a la utilización de la escala de toxicidad sistémica de la OMS. En algunos casos se presentaron resultados de los grados máximos de toxicidad, en determinados órganos o sistemas, con otros numerosos estudios en los que la información sobre toxicidad sistémica de la PMA se limita a confirmar la “ausencia” o “escasez”, en términos cualitativos, de efectos adversos sistémicos graves. Se describen en esta revisión los resultados válidos de aquellos estudios expresados de acuerdo a la clasificación de la OMS sobre toxicidad sistémica.

Toxicidad regional

Entre los estudios de toxicidad, de la misma forma que para la serie global de estudios incluidos en esta revisión, existió un claro predominio de estudios observacionales; sin embargo, la existencia de 3 ECA con información válida sobre toxicidad regional grave (grados IV y V) aporta un nivel de evidencia elevado a las recomendaciones obtenidas en este apartado (Tabla 10).

Como se describe en la tabla 54, la frecuencia de aparición de efectos tóxicos regionales en los diferentes estudios incluidos ha presentado rangos amplios con una mediana de toxicidad regional más elevada para los grados más leves de toxicidad regional (69,00% para el grado II), con un descenso sensible para la toxicidad moderada (17,10% para el grado III) y una frecuencia excepcional de toxicidad muy grave, con amputación tóxica del miembro tratado en el 1% de las perfusiones evaluadas (Tablas 54 y 55).

Tabla 54. Resultados de toxicidad locorregional de los estudios de perfusión del miembro aislado (n=2.644 perfusiones)

Grados de Wieberdink	Mediana	Rango
II	69,00%	24,00%-92,00%
III	17,10%	2,70%-28,57%
IV	3,00%	0,00%-28,00%
V	1,08%	0,00%-6,67%

Tabla 55. Resultados de toxicidad regional en los estudios sobre perfusión del miembro aislado

Autor	Escenario clínico	Régimen	Tª	n	Grados de Wieberdink (%)				
					I	II	III	IV	V
Rossi 2008 ²²	MLA	TNF-MEL-INF	H	12		83,00			TNF
		H	19	79,00					
Cornett 2006 ²⁶	MLA	MEL	H	58				2,00	0,00
		MEL-TNF	H	58				3,00	3,00
Hayes 2007 ²⁷	MLA	MEL-TNF	H	27			6,12		2,04
	SPB	MEL-TNF	H	16			6,12	0,00	2,04
Noorda 2006 ¹⁹	MLA	MEL±TNF	H/N	17	17,65	88,24	17,65	0,00	0,00
		MEL±TNF repetida	H/N	21	14,29	52,38	28,57	4,76	0,00
Grunhagen 2004 ³⁴	MLA	MEL-TNF	H	100	15	54,00	27,00	3,00	1,00
Noorda 2004 ³⁵	MLA	MEL	N	40	71		26,00	3,00	
		MEL-TNF-INF	H	90	75		23,00	2,00	
Noorda 2004 ³⁶	MLA	MEL±TNF	H/N	43	69,00		28,00		2,33
Rossi 2004 ¹⁸	MLA	MEL-TNF	H	20	65,00	30,00	5,00	0,00	0,00
Noorda 2002 ³⁸	M L A > 7 5 años	MEL±TNF	H/N	57	81,00		19,00		0,00
	M L A < 7 5 años	MEL±TNF	H/N	158	72,1		27,9		0,00
Knoor 2006 ²⁵	MLA	MEL-DAC	H	100			6,00	4,00	1,00

Tabla 55. Resultados de toxicidad regional en los estudios sobre perfusión del miembro aislado. (Continuación)

Autor	Escenario clínico	Régimen	T ^a	n	Grados de Wieberdink (%)				
					I	II	III	IV	V
Grunhagen 2005 ³⁰	MLA	MEL-TNF	H	83	84,37	23,27	3,13		
		M E L - T N F dosis baja	H	16	73,45	12,50	3,27		
	SPB	MEL-TNF	H	192	84,37	12,50	3,13		
		MEL TNF dosis baja	H	48	73,45	23,27	3,27		
Pennacchio li 2007 ²³	SPB	MEL, DOX	H	37					
		M E L - T N F , DOX-TNF	H	51	85,5	10,00	3,40	1,10	
Grunhagen 2006 ²⁸	SPB	MEL-TNF	H	217	76	20,74	1,84	0,00	
Grunhagen 2005 ³²	SPB	MEL-TNF	H	64	18,75	57,81	23,44	0,00	0,00
Lans 2005 ³³	SPB	MEL-TNF	H	30	30	53,33	16,67	0,00	0,00
Van Etten 2003 ¹²	S P B > 7 5 años M L A > 7 5 años	MEL-TNF	H	34	11,76	55,88	23,53	5,88	0,00
		MEL-TNF	H	16	6,25	68,75	25,00	0,00	0,00
Eggermont 1996 ⁵²	SPB	MEL-TNF	H	186	91,94		7,53	0,54	
Lejeune 2000 ⁴³	SPB	MEL-TNF	H	24	4,16	62,50	4,16	0,00	0,00
E r o g l u 2000 ⁴⁴	SPB	DOX-CIS	H	37			2,70	0,00	0,00
Bonyalot 2005 ³¹	SPB	M E L - T N F 0,5mg	H	25		36,00	12,00	0,00	0,00
		MEL-TNF 1mg	H	25		32,00	8,00	0,00	0,00
		MEL-TNF 2mg	H	25		24,00	4,00	4,00	0,00
		MEL-TNF 3-4mg	H	25		33,33	4,16	0,00	0,00
Lans 2002 ³⁹	SPB	MEL-TNF	H	16	37,5	37,50	25,00	0,00	0,00
Le-Chabouche 1999 ⁴⁵	SPB	MEL-TNF	H	15		53,33	26,66		6,67
Lienard 1992 ⁵⁸	MLA	MEL-TNF-INF	H	20	0	92,00	8,00	0,00	0,00
Rossi 2004 ³⁷	SPB	DOX-TNF	H	27	26	41,00	26,00	4,00	4,00
Kettelhack 1990 ⁶¹	MLA	MEL-CIS	H	113		57,00	6,00	0,00	0,00
Rossi 1999 ⁴⁶	SPB	DOX±TNF	H	67	55,22		23,88	11,94	0,00
Vrouenrates 2001 ⁴²	MLA	MEL	N	294				15,70	
		MEL	H	71				16,90	
		MEL-TNF	H	50				36,00	
		Total		415	3,4	78,30	17,10	0,70	0,50

CIS, cisplatino. DAC, dacarbacina. DOX, doxorubicina. H, hipotermia. INF, interferón. MEL, melfalan. MLA, melanoma localmente avanzado. N, normotermia. SPB, sarcoma de partes blandas. TNF, factor de necrosis tumoral.

Recomendaciones

- La aparición de efectos tóxicos regionales leves (grado II de Wieberdink) es frecuente en los pacientes tratados con perfusión del miembro aislado. **Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A**
- La aparición de efectos tóxicos regionales graves y muy graves (grados IV y V de Wieberdink) es muy poco frecuente en los pacientes tratados con perfusión del miembro aislado. **Nivel de evidencia Ia, grado de recomendación A**

Toxicidad de la PMA con TNF y otros quimioterápicos

En relación con la toxicidad derivada de la perfusión con TNF, 18 estudios proporcionaron resultados válidos sobre la toxicidad regional del ciclo combinado melfalán-TNF (n=1.384 perfusiones), frente a 3 estudios de PMA con melfalán solo (n=463 perfusiones), y otros 3 estudios con diferentes quimioterápicos no asociados a TNF (doxorubicina, cisplatino, dacarbacina) (n=250 perfusiones) (Tabla 56).

Tabla 56. Resultados de toxicidad regional en la serie global de estudios, en estudios de perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF y melfalán como única droga profundida.

Wieberdink	Toxicidad regional global n=2.644 perfusiones	PMA melfalán-TNF n=1.384 perfusiones	PMA melfalán n=463 perfusiones
II	69,00%	60,15% 24,00%-92,00%	-
III	17,10%	14,58% 4,00%-27,00%	16,90% 15,70%-26,00%
IV	3,00%	0,00 (media 1,74%) 0,00%-7,53%	9,35% 2,00%-16,90%
V	1,08%	0,00% (media 1,22%) 0,00%-6,67%	15,70% 0,00%-16,90%

En 3 estudios de toxicidad seleccionados se comparó la toxicidad regional del régimen de PMA con melfalán con respecto al régimen combinado melfalán-TNF. Aunque dichos estudios fueron heterogéneos en cuanto a la

expresión de los resultados proporcionados, en 2 estudios no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la toxicidad de la PMA con melfalán y la toxicidad regional de la PMA con melfalán y TNF (Tabla 57). El estudio de Vrouenraets y cols. demostró diferencia significativa en cuanto a la toxicidad regional moderada-grave (grados III-IV y V) de la perfusión con melfalán frente a melfalán-TNF; sin embargo el régimen de temperatura aplicado en cada brazo de estudio fue distinto, lo que dificulta la interpretación de los resultados de este estudio y la emisión de recomendaciones basadas en este hallazgo (Tabla 57). Por el contrario, Noorda y cols. no encontraron diferencia significativa en cuanto a toxicidad regional leve-moderada (grados I-III) de un régimen de perfusión normotérmica con melfalán frente a un régimen de melfalán-TNF en hipertermia.

En cuanto a la relación de la toxicidad regional de la PMA y el régimen de temperatura aplicado no fue posible extraer resultados válidos de toxicidad para cada uno de los regímenes de temperatura; en sólo 2 estudios de PMA en normotermia se proporcionaron datos válidos de toxicidad regional^{35,42}, mientras que en otros 3 estudios en los que se emplearon ciclos de normotermia no se proporcionaron datos válidos de toxicidad regional.

Tabla 57. Estudios comparativos de toxicidad regional en pacientes tratados con perfusión del miembro aislado con y sin TNF

Autor Escenario	Tipo de estudio	Régimen	T ^a	N	Grados de Wieberdink (%)					p
					I	II	III	IV	V	
Noorda 2004 ³⁵ Melanoma	CR	MEL	N	40	71,00	26,00	3,00			0,3
		MEL-TNF-INF	H	90	75,00	23,00	2,00			
Cornett 2006 ²⁶ Melanoma	ECA	MEL	H	58				2,00	0,00	
		MEL-TNF	H	58				3,00	3,00	
Vrouenraets 2001 ⁴² Melanoma	CR	MEL	N	294				15,70		0,0038
		MEL	H	71				16,90		
		MEL-TNF	H	50				36,00		

CR, cohortes retrospectivas. ECA, estudio aleatorizado controlado. H, hipertermia. INF, interferón. MEL, melfalán. N, normotermia. TNF, factor de necrosis tumoral.

Dosis de TNF

Entre los estudios que analizaron la toxicidad de la PMA con TNF, 2 estudios compararon las respuestas terapéuticas y la toxicidad regional de dosis convencionales de TNF con respecto a regímenes de dosis reducidas del mismo (Tabla 58).

Tabla 58. Toxicidad regional de pacientes tratados mediante perfusión del miembro aislado con diferentes dosis de TNF

Autor Escenario	Tipo de estudio	Dosis TNF	n	Grados de Wieberdink (%)					p
				I	II	III	IV	V	
Grunhagen 2005 ³⁰ Melanoma Sarcoma	CR	Normales	275	73,45	23,27	3,27			0,14
		Reducida	64	84,37	12,50	3,13			
Bonvalot 2005 ³¹ Sarcoma	ECA	0,5 mg	25	36,00	12,00	0,00	0,00		-
		1,0 mg	25	32,00	8,00	0,00	0,00		
		2 mg	25	24,00	4,00	4,00	0,00		
		3-4 mg	25	33,33	4,16	0,00	0,00		

CR, cohortes retrospectivas. ECA, estudio aleatorizado controlado. TNF, factor de necrosis tumoral.

Recomendaciones

- La perfusión del miembro aislado con melfalán-TNF en hipertermia no se relaciona con una mayor frecuencia de toxicidad regional moderada-grave (grados III-V) que la perfusión con melfalán en normotermia o hipertermia. **Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B.**
- La perfusión del miembro aislado con dosis reducidas de TNF no ha demostrado una reducción significativa de la toxicidad regional grave, frente a la perfusión con TNF a dosis habituales. **Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.**

Toxicidad de la PMA en el paciente de edad avanzada

En 2 estudios seleccionados se evaluaron los resultados de toxicidad de la perfusión del miembro aislado en pacientes mayores de 75 años, siendo comparados con pacientes menores de 75 años en uno de estos estudios. En estos estudios un total de 103 perfusiones en pacientes mayores de 75 años fueron analizadas demostrando una mediana de toxicidad regional leve del 68,75%, con toxicidad moderada (grado III) del 23,53% y grave (grado IV) del 5,88%; en ninguna de las 103 perfusiones analizadas se describió toxicidad regional muy grave (grado V) (Tabla 59).

Noorda y cols.³⁸ completaron una serie de casos comparativa en la que analizaron la toxicidad de la PMA con melfalán con o sin TNF en pacientes mayores y menores de 75 años con melanoma localmente avanzado sin que se demostrasen en esta serie diferencias estadísticamente significativas entre la toxicidad leve y grave en ambos grupos etarios (Tabla 60).

Tabla 59. Toxicidad regional de la perfusión del miembro aislado en pacientes mayores de 75 años

						Grados de Wieberdink (%)				
Autor	Clínica	Régimen	T ^a	N	Edad	I	II	III	IV	V
Noorda 2002 ³⁸	Melanoma >75 años	Melfalán±TNF	H/N	57	79	81,00		19,00		0,00
Van Etten 2003 ¹²	Sarcoma >75 años	Melfalán-TNF	H	34	79,5	11,76	55,88	23,53	5,88	0,00
	Melanoma >75 años	Melfalán-TNF	H	16	78,5	6,25	68,75	25,00	0,00	0,00

H, hipertermia. N, normotermia. TNF, factor de necrosis tumoral.

Tabla 60. Toxicidad regional de la perfusión del miembro aislado en pacientes mayores y menores de 75 años

						Grados de Wieberdink (%)				
Autor	Clínica	Régimen	T ^a	n	Edad	I	II	III	IV	V
Noorda 2002 ³⁸	Melanoma >75 años	Melfalán±TNF	H/N	57	79	81,00		19,00		0,00
	Melanoma <75 años	Melfalán±TNF	H/N	158	60	72,10		27,90		0,00
p						0,20		0,18		

H, hipertermia. N, normotermia. TNF, factor de necrosis tumoral.

Factores predictivos de toxicidad

De la misma forma que en los estudios de efectividad terapéutica en melanoma y sarcoma de partes blandas, la definición de factores predictivos de toxicidad ha sido llevada a cabo en 1 estudio seleccionado en esta revisión. Vrouenraets y cols.⁴² completaron sobre una serie retrospectiva un análisis univariante y multivariante con el objetivo de determinar si la asociación de TNF a la PMA con melfalán en pacientes con melanoma localmente avanzado incrementaba la toxicidad regional grave con respecto a la perfusión con melfalán solo (Tabla 61).

El análisis multivariante completado en el estudio de Vrouenraets y cols.⁴² mediante análisis de regresión logística por pasos (*stepwise logistic regression analysis*) ajustó en un primer paso para las variables sexo, período de perfusión y dosis de melfalán. Este primer paso identificó como factores predictores independientes de toxicidad el sexo femenino y el período de aplicación de la PMA (1991-1994). Sin embargo, en tanto que el período de aplicación de la PMA estaba vinculado al régimen de quimioterápicos perfundidos la capacidad para detectar diferencias en cuanto al poder predictivo del período de aplicación y del régimen de PMA se encontraba limitada. Por ello, en un segundo paso del análisis de regresión logística los autores ajustaron para las variables sexo, dosis de melfalán y régimen de quimioterápico en lugar del período de perfusión, con lo que la significación estadística del período de aplicación como factor predictor descendió (de $p=0,0003$ a $p=0,0022$) sugiriendo que el incremento de toxicidad regional en el período 1991-1994 podría estar parcialmente explicado por el inicio de la utilización de TNF y dosis más elevadas de melfalán en condiciones de hipertermia⁴².

En otro análisis multivariante retrospectivo, Vrouenraets y cols.⁴⁸ investigaron la relación entre la toxicidad regional y los resultados terapéuticos de la PMA en tratamiento del melanoma localmente avanzado. En este estudio no se demostró relación entre el desarrollo de toxicidad regional y la tasa de respuesta completa ($p=0,16$ en análisis univariante y $p=0,46$ en análisis multivariante), el intervalo libre de recurrencia ($p=0,095$) y el intervalo hasta la recaída ($p=0,14$). Estos resultados permitieron a los autores concluir que la toxicidad regional grave no se relaciona con mejores resultados terapéuticos de la PMA. Sin embargo, el carácter retrospectivo de la serie y la heterogeneidad en cuanto a los regímenes de PMA empleados limitan la interpretación de estos resultados, y por tanto la obtención de recomendaciones⁴⁸.

Tabla 61. Factores predictivos de toxicidad regional en pacientes tratados con perfusión del miembro aislado

	Análisis univariante	Análisis multivariante
	<p>VARIABLES ANALIZADAS Edad, sexo, dosis de melfalán, presión venosa (>10cm), escape circulatorio, régimen de perfusión (melfalán en normotermia, melfalán en hipertermia, melfalán-TNF en hipertermia), período de la perfusión (1978-1984, 1985-1990, 1991-1994)</p>	<p>VARIABLES ANALIZADAS Sexo, dosis de melfalán, período de la perfusión, régimen de PMA</p>
Vrouenraets 2001 ⁴²	<p>Factores predictivos de toxicidad regional aguda grave (grados IV-V de Wieberdink)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Período de perfusión, con mayor toxicidad en las PMA llevadas a cabo entre 1991-1994, frente a períodos anteriores (p=0,0001) • Sexo, con mayor riesgo de toxicidad en mujeres (p=0,0007) • Régimen de PMA, con mayor riesgo de toxicidad de la PMA hipertérmica con melfalán-TNF (p=0,0038) 	<p>Factores predictivos de toxicidad regional aguda grave (grados IV-V de Wieberdink)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Período de perfusión, con mayor toxicidad en el período 1991-1994 (p=0,0003) • Régimen de quimioterapia en PMA, con mayor riesgo de toxicidad de la PMA hipertérmica con melfalán-TNF (p=0,013) • Sexo femenino (p=0,0009)

Toxicidad sistémica

La heterogeneidad y dispersión en los resultados de toxicidad sistémica en los estudios de perfusión desmiembro aislado impiden la elaboración de resultados sintéticos. Para un mayor rendimiento de los resultados disponibles se han excluido de la tabla de resultados los grados de toxicidad sistémica leve (grados I y II de la clasificación de la OMS), por lo que se incluyeron aquellos estudios con resultados válidos de toxicidad sistémica moderada-grave (grados III y IV) presentados por aparatos (Tabla 62).

En cuanto a la mortalidad derivada de la perfusión del miembro aislado, la mayoría de los estudios no aportaron resultados en este sentido, con tan solo 3 estudios con información válida sobre mortalidad inicialmente relacionada con el tratamiento (Tabla 63).

En la serie de Knorr y cols.²⁵ el porcentaje de mortalidad del 1% se relacionó con el fallecimiento de una mujer de 82 años con melanoma localmente avanzado y carcinoma de mama con diseminación pleural, la cual falleció 14 días después de la PMA debido a fallo multiorgánico. De la misma forma, en el estudio de Grunhagen y cols.²⁸ tuvo lugar el fallecimiento de un hombre de 91 años con arteriosclerosis importante y un liposarcoma de alto grado de la pierna que desarrolló una trombosis de la arteria mesentérica 3 días después de la perfusión.

Finalmente, en la serie de Lev-Chelouche y cols.⁴⁵ el elevado porcentaje de mortalidad (13,33%) se relacionó con la corta serie de pacientes estudiados, en la que ocurrieron 2 fallecimientos de pacientes con sarcoma de partes blandas tratados mediante PMA. Un primer paciente de 78 años falleció a los 28 días de la PMA por una sepsis estafilocócica; el segundo paciente, de 79 años desarrolló una neumonía espirativa con fallecimiento 7 semanas después del procedimiento. Sin embargo, las complicaciones que llevaron al fallecimiento de estos pacientes pudieron estar influidas por la edad avanzada y los problemas cardiovasculares que padecían, más que con el régimen quimioterápico administrado (melfalán-TNF). Los autores concluyen con la necesidad de establecer criterios de inclusión más exigentes para la indicación de PMA en pacientes de edad avanzada.

Con relación a la trombosis arterial y venosa como causa de toxicidad sistémica grave, e incluso muerte, 4 estudios de toxicidad proporcionan resultados válidos sobre esta complicación, con una incidencia entre el 0,00% y el 2,70% de incidencia (Tabla 64). En un estudio comparativo, no se demostró diferencia en cuanto a la incidencia de fenómenos trombóticos entre la PMA con melfalán y el régimen combinado melfalán-TNF ($p=0,5$).

Tabla 62. Resultados de toxicidad sistémica en estudios de perfusión del miembro aislado

					Hemato.		Digest.		Renal		Resp.		Cardíaca		Neuro.	
Autor	Escenario clínico	Régimen	Tª	n	III	IV	III	IV	III	IV	III	IV	III	IV	III	IV
Cornett 2006 ²⁶	MLA	MEL	H	58	6,00						0		8,00			
		MEL-TNF	H	58	6,00						5,00		12,0	0		
Hayes 2007 ²⁷	SPBI	MEL-TNF	H	16											4,08	
Grunhagen 2004 ³⁴	MLA	MEL-TNF	H	100	0	1,00	0	0	0	0					0	0
Noorda 2004 ³⁵	MLA	MEL	N	40											4,00	
		MEL-TNF-INF	H	90											2,00	
Grunhagen 2005 ³⁰	MLA	MEL-TNF	H	83	1,10		1,45		0,36					1,10	0,36	
		MEL TNF dosis baja	H	16	0	0	0	0	0	0				1,56	0	
	SPBI	MEL-TNF	H	192	1,10		1,45		0,36							
		MEL-TNF dosis baja	H	48	0	0	0	0	0	0						
Grunhagen 2005 ³²	SPBI	MEL-TNF	H	64	0	0	0	0	0	0		0				
Van Etten 2003 ¹²	SPB>75	MEL-TNF	H	34		0	0	0	0	0						
	MLA>75	MEL-TNF	H	16	0	0	0	0	0	0						
Eggermont 1996 ⁵²	SPBI	MEL-TNF	H	186	0		9,00		0,50			3,00				
Lejeune 2000 ⁴³	SPBI	MEL-TNF	H	24	0	0	8,33	0	0	0	0	0	4,17	0	0	0
Eroglu 2000 ⁴⁴	SPBI	DOX-CIS	H	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bonvalot 2005 ³¹	SPBI	MEL-TNF 0,5 mg	H	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12,0	0
		MEL-TNF 1 mg	H	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16,0	0
		MEL-TNF 2 mg	H	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0
		MEL-TNF 3-4 mg	H	25	0	0	0	0	0	0	0	0	4,00	0	13,0	0
Lans 2002 ³⁹	Linfangio-sarcoma	MEL-TNF	H	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lev-Chelouche 1999 ⁴⁵	SPBI	MEL-TNF	H	15								0	0			
Lienard 1992 ⁵⁸	MLA	MEL-TNF-INF	H	20	4,00	4,00			0	0						
Kettelhack 1990 ⁶¹	MLA	MEL-CIS	H	113	2,00											

CIS, cisplatino. DOX, doxorubicina. INF, interferón. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. SPBI, sarcoma de partes blandas irrecusable. TNF, factor de necrosis tumoral.

Tabla 63. Resultados de mortalidad en estudios de perfusión del miembro aislado

Autor	Escenario clínico	Régimen	T ^a	n	Mortalidad
Knoor 2006 ²⁵	MM	MEL-DAC	H	100	1,00% (n=1)
Grunhagen 2006 ²⁸	SPBI	MEL-TNF	H	217	0,46% (n=1)
Lev-Chelouche 1999 ⁴⁵	SPBI	MEL-TNF	H	15	13,33% (n=2)

DAC, dacarbacina. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. SPBI, sarcoma de partes blandas irreseccable. TNF, factor de necrosis tumoral.

Tabla 64. Episodios tromبóticos en estudios de perfusión del miembro aislado

Autor	Escenario clínico	Régimen	n	Episódios tromбóticos
Hayes 2007 ²⁷	MLA SPBI	MEL-TNF	49	2,04% Tromboembolismo pulmonar (n=1)
		MEL	40	0,00%
Noorda 2004 ³⁵	MLA	MEL-TNF-INF	90	2,00% Trombosis venosa (n=1) p=0,5
Grunhagen 2006 ²⁸	SPBI	MEL-TNF	217	0,46% Trombosis arteria mesentérica (n=1)
Eroglu 2000 ⁴⁴	SPBI	DOX-CIS	37	2,70% Trombosis venosa profunda (n=1)

CIS, cisplatino. DOX, doxorubicina. IFN, interferón. MEL, melfalán. MLA, melanoma localmente avanzado. SPBI, sarcoma de partes blandas irreseccable. TNF, factor de necrosis tumoral.

Recomendaciones

- La toxicidad sistémica grave órgano-específica de la perfusión del miembro aislado es infrecuente. **Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B.**
- La frecuencia de mortalidad derivada de la perfusión del miembro aislado es excepcional. **Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B.**
- La frecuencia de eventos tromбóticos derivados de la perfusión del miembro aislado es excepcional. **Nivel de evidencia III, grado de recomendación B.**

Conclusiones

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática de la literatura disponible sobre perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma y sarcoma de partes blandas, las respuestas a las preguntas de investigación propuestas son las siguientes:

- ¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva en el tratamiento del paciente con melanoma cutáneo localmente avanzado de las extremidades?

La perfusión del miembro aislado es una técnica efectiva en la obtención de respuesta terapéutica objetiva en el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado de las extremidades irresecable. Grado de recomendación B.

- ¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva como adyuvante del tratamiento quirúrgico de metástasis locorregionales del melanoma de las extremidades?

La evidencia disponible no permite conocer los beneficios de la perfusión del miembro aislado como tratamiento adyuvante de la resección quirúrgica de las metástasis locorregionales del melanoma de las extremidades.

- ¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva en el tratamiento adyuvante del melanoma cutáneo primario de alto riesgo de las extremidades?

La evidencia disponible no permite conocer los beneficios de la perfusión del miembro aislado como tratamiento adyuvante en el paciente con melanoma primario de alto riesgo.

- ¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva en el tratamiento del paciente con sarcoma de partes blandas de las extremidades?

La perfusión del miembro aislado es una técnica efectiva en la obtención de respuesta terapéutica objetiva en el tratamiento del paciente con sarcoma de partes blandas de las extremidades irresecable. Grado de recomendación B.

- ¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica efectiva como adyuvante del tratamiento quirúrgico del sarcoma de partes blandas de las extremidades?

La evidencia disponible no permite conocer los beneficios de la perfusión del miembro aislado como tratamiento adyuvante en el paciente con sarcoma de partes blandas de las extremidades.

- ¿Es la perfusión del miembro aislado una técnica segura para el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas de las extremidades?

La perfusión del miembro aislado es una técnica terapéutica segura en el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas, con una baja frecuencia de toxicidad regional grave. Grado de recomendación A.

La perfusión del miembro aislado es una técnica terapéutica segura en el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado y sarcoma de partes blandas, con una baja frecuencia de toxicidad sistémica grave. Grado de recomendación B.

Limitaciones

Las revisiones sistemáticas de la literatura son actividades científicas de gran utilidad y se fundamentan en la necesidad de integrar la gran cantidad de información científica existente para su aplicación en la práctica clínica y en la toma de decisiones. Los procedimientos actuales de síntesis bibliográfica siguen la estructura y la lógica de un proceso de investigación, con esta metodología se puede establecer si los hallazgos de los diversos estudios científicos son consistentes y pueden generalizarse o si, por el contrario, varían según subgrupos de población. En el tema específico objeto de esta revisión, la perfusión del miembro aislado o quimioterapia intraarterial del miembro afecto, ha sido detectadas un gran número de limitaciones esencialmente en los aspectos metodológicos de los estudios seleccionados. A continuación exponemos las limitaciones consideradas más relevantes:

- 1) **Definición del tema de investigación.** La quimioterapia intraarterial de miembro afecto es el tema principal de esta revisión. Pese a su eficacia comprobada en la experiencia clínica y en los estudios llevados a cabo, carece de una indicación específica plenamente establecida, lo que hace que los ensayos experimentales sean escasos y aplicados a numerosos escenarios clínicos, como queda descrito en el apartado de material y método de esta revisión. Asimismo, la mayoría de los trabajos carecen de un grupo control con el que poder comparar la magnitud del beneficio potencial y la toxicidad de esta técnica frente a otra alternativa terapéutica, supuestamente estándar. Las razones para esta ausencia de grupo control estriban en que, si bien no es una indicación como decimos totalmente asentada, la PMA se ha venido empleando mayoritariamente en casos localmente avanzados de melanoma y sarcomas de partes blandas irreseables, patologías y situaciones clínicas no excesivamente frecuentes y en los que la alternativa en un gran porcentaje de casos es la amputación. En la actualidad, en ningún escenario clínico en melanoma o sarcoma se considera la amputación como una opción clínicamente aceptable, bien porque esta no responde a los principios generales de la paliación de síntomas o porque se haya demostrado fehacientemente que otras opciones terapéuticas neoadyuvantes seguidas de una cirugía radical no mutilante y otras terapias oncológicas, habitualmente radioterapia, obtienen similares resultados de supervivencia pero con menor morbilidad que la amputación.
- 2) **Selección del material relevante.** Una vez aplicada la metodología predefinida y los criterios de inclusión-exclusión, fueron seleccionados finalmente 43 artículos para la revisión sistemática. De éstos sólo el 9,30%

(n=4) correspondían a ensayos clínicos controlados aleatorizados, por lo que la fuerza de las recomendaciones que se emiten no pueden derivarse del más alto nivel de evidencia en la mayoría de los casos. Además, los estudios comparativos que se incluyen presentan también deficiencias metodológicas considerables que hacen cuestionar la validez y aplicabilidad externa de sus resultados, como queda descrito en cada uno de los estudios en los que se han detectado estas limitaciones.

- 3) **Estudios observacionales con tamaños muestrales escasos.** El 81,4% de los estudios seleccionados fueron observacionales retrospectivos, por lo que existió un alto riesgo de sesgos que pueden sobreestimar el verdadero efecto del procedimiento. Además, la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión cuentan con un reducido tamaño muestral, por lo que los resultados de estos estudios están sujetos a mayores variaciones y son consecuentemente menos precisos. En relación con la naturaleza observacional de la mayoría de los estudios, la difusión de hallazgos científicos está influenciada por la naturaleza y dirección de los resultados, dando origen a un sesgo de publicación, por el que los estudios con resultados negativos tienen menos probabilidades de ser publicados.
- 4) **Dificultad para el desarrollo de metaanálisis.** Los metaanálisis derivados de revisiones sistemáticas aportan mayor poder estadístico a los resultados obtenidos, permitiendo resolver preguntas no abordadas por los estudios individuales y resolver algunos temas controvertidos. Sin embargo, en la revisión sistemática completada, la escasez de estudios comparativos fase III, la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los estudios, de los procedimientos y drogas aplicadas, así como de las medidas de resultado comunicadas no han permitido la realización de un metaanálisis adecuado.
- 5) **Sesgo por duplicación de información.** La complejidad de la PMA hace que su realización se lleve a cabo en pocos centros de referencia a nivel mundial. Estos centros se han servido de la explotación de bases de datos prospectivas para comunicar sus resultados. Numerosos estudios de esta revisión proceden del mismo centro (ej. *The Netherlands Cancer Institute, Erasmus Cancer Center de Rotterdam, etc*) y probablemente analicen los mismos enfermos y procedimientos, existiendo un riesgo elevado de sesgo por duplicación de información. Esta circunstancia puede implicar una sobreestimación del efecto obtenido mediante esta técnica.
- 6) **Definición de técnica en material y métodos.** En líneas generales existe una correcta definición del procedimiento de perfusión empleado en el apartado de metodología de cada uno de los estudios; sin embargo existen 2 aspectos que son tratados habitualmente con deficiente rigurosidad, y que se han relacionado con el empleo de interferón y la hiper-

termia. Ambos aspectos han sido discutidos en los apartados correspondientes de los resultados de esta revisión.

- 7) **Comunicación de toxicidad sistémica y fugas.** En los estudios analizados, la información sobre la toxicidad sistémica según los criterios estándar de la OMS-WHO o CTCAE fue claramente deficiente o nula. Asimismo, la comunicación de resultados sobre posibles fugas del circuito, responsables de la toxicidad sistémica, fue también muy escasa por lo que no se emitieron resultados sobre esta variable.
- 8) **Evolución de los sistemas de estadificación e indicaciones terapéuticas.** La perfusión del miembro aislado es un procedimiento que se realiza desde 1956, por lo que los estudios publicados desde entonces han aplicado los sistemas clasificatorios y de estadificación tumoral que durante este período de 50 años han sido aceptados. En este sentido, la clasificación MD Anderson para la estadificación del melanoma cutáneo a la que se refieren la mayoría de los trabajos no está actualmente vigente, habiendo sido sustituida por la clasificación TNM de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) de 2002. También interesa destacar el cambio en los protocolos diagnóstico-terapéuticos en melanoma a lo largo de este tiempo, cuyo ejemplo clave puede ser la sustitución de la linfadenectomía electiva por la biopsia selectiva de ganglio centinela. Los estudios revisados inicialmente para la aplicación de criterios de inclusión-exclusión incluían a pacientes sometidos a protocolos diagnósticos terapéuticos ya obsoletos, por lo que dichos estudios fueron excluidos por no aportar información válida y aplicable en la actualidad.

Referencias

1. Vrouwenraets BC, Nieweg OE, Kroon BBR. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. *Br J Surg*. 1996;83:1319-1328.
2. Benckhuijsen C, Kroon BB, van Geel AN, Wieberdink J. Regional perfusion treatment with melphalan for melanoma in a limb: an evaluation of drug kinetics. *Eur J Surg Oncol*. 1988; 14:157-163.
3. Creech JO, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958;148:616-632.
4. Creech JO, Kremenz ET, Ryan RF, Reemtsa K, Winblad JN. Experiences with isolation-perfusion technics in the treatment of cancer. *Ann Surg*. 1959;149:627-639.
5. Thompson JF, Gianoutsos MP. Isolated limb perfusion for melanoma: effectiveness and toxicity of cisplatin compared with that of melphalan and other drugs. *World J Surg*. 1992; 16:227-33.
6. Feinberg B, Kurzrock R, Talpaz M, Blick M, Saks S, Gutterman JU. A phase I trial of intravenously-administered recombinant tumor necrosis factor-alpha in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1988;6:1328-1334.
7. Grunhagen 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 alpha. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:371-380.
8. Stam TC, Swaak AJ, de Vries MR, ten Hagen TL, Eggermont AM. Systemic toxicity and cytokine/acute phase protein levels in patients after isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha complicated by high leakage. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:268-275
9. Daryanani D, Komdeur R, Ter Veen J, et al. Continuous leakage measurement (monitoring) during hyperthermic isolated limb perfusion. *Ann Surg Oncol* 2001;8:562-572
10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47:207-214.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216.
12. Van Etten B, van Geel AN, de Wilt JHW, et al. Fifty tumor necrosis factor-based isolated limb perfusions for limb salvage in patients older than 75 years with limb threatening soft tissue sarcomas and other extremity tumors. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:32-37.

13. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, et al. 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;18:905-910.
14. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE). DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31,2003:1-72.
15. World Health Organisation. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organisation;1979.
16. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final Version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635-3648.
17. Moreno-Ramírez D, de la Cruz L, Ferrándiz L, Camacho FM. Melanoma localmente avanzado. Estudio y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100:767-79.
18. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Lise M. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:173-177.
19. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB. Repeat isolated limb perfusion with TNFalpha and melphalan for recurrent limb melanoma after failure of previous perfusion. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:318-24.
20. Klaase JM, Kroon BBR, van Geel AN, Eggermont AMM, Franklin HR, Hart AAM. Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional isolated perfusion with melphalan. *Surgery.* 1994;115:39-45.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN Guidelines: an introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. Edinburgh; SIGN: 1999 (SIGN publication no. 39).
22. Rossi CR, Russano F, Mocellin S, Chiarion-Sileni V, Foletto M, Pilati P, Campana LG, Zanon A, Picchi GF, Lise M, Nitti D. TNF-based isolated limb perfusion followed by consolidation biotherapy with systemic low-dose interferon alpha 2b in patients with in-transit melanoma metastases: a pilot trial. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1218-1223.
23. Pennacchioli E, Deraco M, Mariani L, Fiore M, Mussi C, Collini P, Olmi P, Casali PG, Santinami M, Gronchi A. Advanced extremity soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:553-9.

24. Van Ginkel RJ, Thijssens KM, Pras E, van der Graaf WT, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: three time periods at risk for amputation. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1499-1506.
25. 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;32:224-227.
26. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, Sussman JJ, Kraybill WG, Kane JM 3rd, Alexander HR, Lee JE, Mansfield PF, Pingpank JF, Winchester DJ, White RL Jr, Chadaram V, Herndon JE 2nd, Fraker DL, Tyler DS. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol.* 2006;24:4196-4201.
27. Hayes AJ, Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:230-238.
28. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, Verhoef C, van Geel AN, Eggermont AM. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2006;106:1776-1784.
29. Aloia TA, Grubbs E, Onaitis M, Mosca PJ, Cheng TY, Seigler H, Tyler DS. Predictors of outcome after hyperthermic isolated limb perfusion: role of tumor response. *Arch Surg.* 2005;140:1115-1120.
30. Grunhagen DJ, de Wilt JH, van Geel AN, Graveland WJ, Verhoef C, Eggermont AM. TNF dose reduction in isolated limb perfusion. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:1011-1019.
31. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, Stoeckle E, Le Pechoux C, Vanel D, Terrier P, Lumbroso J, Ricard M, Antoni G, Cavalcanti A, Robert C, Lassau N, Blay JY, Le Cesne A. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol.* 2005;16:1061-1068.
32. Grunhagen DJ, Brunstein F, Graveland WJ, van Geel AN, de Wilt JH, Eggermont AM. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan prevents amputation in patients with multiple sarcomas in arm or leg. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:473-479.
33. Lans TE, Grunhagen DJ, de Wilt JH, van Geel AN, Eggermont AM. Isolated limb perfusions with tumor necrosis factor and melphalan for locally recurrent soft tissue sarcoma in previously irradiated limbs. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:406-411.

34. Grunhagen DJ, Brunstein F, Graveland WJ, van Geel AN, de Wilt JH, Eggermont AM. One hundred consecutive isolated limb perfusions with TNF-alpha and melphalan in melanoma patients with multiple in-transit metastases. *Ann Surg.* 2004;240:939-947.
35. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, Kroon BB. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg.* 2004;139:1237-1242.
36. Noorda EM, Takkenberg B, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, Hart GA, Kroon BB. Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:491-499.
37. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Quintieri L, De Salvo GL, Nitti D, Lise M. Hyperthermic isolated perfusion with low-dose TNFalpha and doxorubicin in patients with locally advanced soft tissue limb sarcomas. *J Chemother.* 2004;16 S5:58-61.
38. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB. Safety and efficacy of isolated limb perfusion in elderly melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:968-974.
39. Lans TE, de Wilt JH, van Geel AN, Eggermont AM. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for nonresectable Stewart-Treves lymphangiosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:1004-1009.
40. Kim CJ, Puleo C, Letson GD, Reintgen D. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity sarcomas. *Cancer Control.* 2001;8:269-273.
41. Zogakis TG, Bartlett DL, Libutti SK, Liewehr DJ, Steinberg SM, Fraker DL, Alexander HR. Factors affecting survival after complete response to isolated limb perfusion in patients with in-transit melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:771-778.
42. Vrouenraets BC, Eggermont AMM, Hart AAM, Klaase JM, van Geel AN, Nieweg OE, Kroon BBR. Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor-? versus toxicity after melphalan alone. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:390-395.
43. Lejeune FJ, Pujol N, Lienard D, Mosimann F, Raffoul W, Genton A, Guillou L, Landry M, Chassot PG, Chiolero R, Bischof-Delaloye A, Leyvraz S, Mirimanoff RO, Bejkos D, Leyvraz PF. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNF-alpha and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:669-678.
44. Eroglu A, Kocaoglu H, Demirci S, Akgul H. Isolated limb perfusion with cisplatin and doxorubicin for locally advanced soft tissue sarcoma of an extremity. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:213-221.

45. Lev-Chelouche D, Abu-Abeid S, Kollander Y, Meller I, Isakov J, Merimsky O, Klausner JM, Gutman M. Multifocal soft tissue sarcoma: limb salvage following hyperthermic isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor and melphalan. *J Surg Oncol.* 1999;70:185-189.
46. Rossi CR, Foletto M, Di Filippo F, Vaglini M, Anza M, Azzarelli A, Pilati P, Mocellin S, Lise M. Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antitumoral. *Cancer.* 1999;86:1742-1749.
47. Lienard D, Eggermont AM, Koops HS, Kroon B, Towse G, Hiemstra S, Schmitz P, Clarke J, Steinmann G, Rosenkaimer F, Lejeune FJ. Isolated limb perfusion with tumour 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.
48. Vrouenraets BC, Hart GAM, Eggermont AMM, Klaase JM, van Geel BN, Nieweg OE, Kroon BBR. Relation Between Limb Toxicity and Treatment Outcomes after Isolated Limb Perfusion for Recurrent Melanoma. *J Am Coll Surg.* 1999;188:522-530.
49. Feldman AL, Alexander HR Jr, Bartlett DL, Fraker DL, Libutti SK. Management of extremity recurrences after complete responses to isolated limb perfusion in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:562-567.
50. Brobeil A, Berman C, Cruse CW, De Conti R, Cantor A, Lyman GH, Joseph E. Efficacy of hyperthermic isolated limb perfusion for extremity-confined recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:376-383.
51. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Schlag PM, Kroon BB. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha for locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *C Treat & Res.* 1997;91:189-203.
52. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Kroon BB, Schlag PM, Lienard D, van Geel AN, Hoekstra HJ, Meller I, Nieweg OE, Kettelhack C, Ben-Ari G, Pector JC, Lejeune FJ. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor 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.
53. Papa MZ, Klein E, Karni T, Koller M, Davidson B, Azizi E, Ben-Ari G. Regional hyperthermic perfusion with cisplatin following surgery for malignant melanoma of the extremities. *Am J Surg.* 1996;171:416-20.
54. 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 a tumor necrosis factor dose-escalation study. *J Clin Oncol.* 1996;14:479-489.
55. Klaase JM, Kroon BB, van Geel AN, Eggermont AM, Franklin HR, van Dongen JA. Is there an indication for a double perfusion schedule with melphalan for patients with recurrent melanoma of the limbs? *Melanoma Res.* 1994;4S1:13-16.
 56. Klaase JM, Kroon BB, van Geel AN, van Wijk J, Franklin HR, Eggermont AM, Hart AA. Limb recurrence-free interval and survival in patients with recurrent melanoma of the extremities treated with normothermic isolated perfusion. *J Am Coll Surg.* 1994;178:564-572.
 57. Vaglini M, Santinami M, Manzi R, Inglese MG, Santoro N, Persiani L, Belli F. Treatment of in-transit metastases from cutaneous melanoma by isolation perfusion with tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), melphalan and interferon-gamma (IFN-gamma). Dose-finding experience at the National Cancer Institute of Milan. *Melanoma Res.* 1994;4S1:35-38.
 58. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. 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.
 59. Rossi CR, Vecchiato A, Da Pian PP, Nitti D, Lise M, Melanotte PL, Turra S, Vigliani F. Adriamycin in hyperthermic perfusion for advanced limb sarcomas. *Ann Oncol.* 1992;3 Suppl 2:S111-3.
 60. Hafstrom L, Rudenstam CM, Blomquist E, Ingvar C, Jonsson PE, Lagerlof B, Lindholm C, Ringborg U, Westman G, Ostrup L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1991;9:2091-2094.
 61. Kettelhack C, Kraus T, Hupp T, Manner M, Schlag P. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 1990;16:370-375.
 62. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.

Anexos

Anexo 1: Clasificación ECOG performance status para la medición del estado funcional y sintomático del paciente⁶²

Clasificación ECOG performance status para la medición del estado funcional y sintomático del paciente ⁶²	
0	Completamente activo. Capaz de realizar la misma actividad que antes del diagnóstico.
I	Cierta restricción en sus actividades. Sintomático. Ambulatorio y capaz de llevar a cabo un trabajo sedentario.
II	Sintomático. Permanece en cama o sentado menos del 50% del tiempo de vigilia.
III	Sintomático. Permanece en cama o sentado más del 50% del tiempo de vigilia.
IV	Postrado en cama el 100% del tiempo de vigilia.
V	Muerte.



9 788496 990364

Precio: 10 €