

Quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en sarcomas de partes blandas. Perspectiva actual

A. LÓPEZ POUSA¹, M. CARMONA CAMPOS²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Cruz i Sant Pau. Barcelona. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son un grupo de tumores raros (suponen el 1% de los tumores sólidos), en el que se agrupa un gran número de entidades diferentes. La mayoría debutan como enfermedad localizada. La cirugía amplia con márgenes negativos es la piedra angular en su tratamiento y la radioterapia complementaria permite disminuir el riesgo de recidiva local. Sin embargo, más de un 40% de los casos va a desarrollar metástasis a distancia.

En las últimas décadas los esfuerzos han ido encaminados hacia el diseño de esquemas de quimioterapia que permitan disminuir el riesgo de recidiva e influir en la supervivencia. La combinación de antraciclinas e ifosfamida ha demostrado su eficacia tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia y se considera hoy el esquema de elección. Sin embargo, la administración de quimioterapia complementaria sigue siendo controvertida, por lo que la decisión de incorporarla al tratamiento debe ser discutida tanto en comité multidisciplinar como con el paciente.

En este artículo hemos realizado una revisión histórica de la quimioterapia complementaria en sarcomas de partes blandas de alto riesgo con el fin de entender el posicionamiento actual.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Quimioterapia adyuvante. Neoadyuvancia.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) representan menos del 1% de todos los tumores malignos. Derivan del tejido conectivo, por lo que pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, aunque se localizan con más frecuencia en las extremidades. Dentro de este término se engloban más de 80 subtipos de entidades diferentes, lo que se traduce en diferentes comportamientos biológicos.

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (SPB) are a group of rare tumours accounting for 1% of all solid tumours and include multiple different subtypes. Usually diagnosed as localized disease, wide surgical resection with negative margins is the cornerstone of treatment in this setting. Adjuvant radiotherapy can reduce the risk of local relapse. However, more than 40% of cases will develop metastasis.

In the last decades, efforts have been directed towards the design of chemotherapy regimens to reduce the risk of recurrence and to improve survival. Combination of anthracyclines and ifosfamide is considered the standard chemotherapy regimen. Nonetheless, the administration of complementary chemotherapy remains controversial, and the decision to incorporate it into the treatment plan must be discussed both in a multidisciplinary team and with the patient.

In order to understand the current strategies, we have conducted a historical review of complementary chemotherapy in high risk soft tissue sarcomas.

KEY WORDS: *Soft tissue sarcoma. Adjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy.*

La cirugía con márgenes amplios es el tratamiento estándar de los SPB localizados (1). La radioterapia complementaria consigue reducir el riesgo de recidiva local en sarcomas de alto riesgo y, administrada preoperatoriamente, puede reducir la extensión de la cirugía (2). Sin embargo, a pesar de haber conseguido mejorar el control local y de haber reducido la morbilidad, en torno a un 40% de los pacientes con SPB acaba desarrollando metástasis y fallece a causa de la enfermedad dentro de

los primeros 8 años después del tratamiento inicial (3). Por este motivo, el desarrollo de tratamientos sistémicos que permitan reducir el riesgo de recurrencia ha sido un campo de interés en las últimas décadas.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Uno de los retos más importantes en los tumores localizados es identificar factores pronóstico que nos permitan identificar a los pacientes con un alto riesgo de recidiva, que pueden verse beneficiados por tratamientos complementarios a la cirugía, intentando maximizar su beneficio y minimizando el riesgo de eventos adversos innecesarios.

La clasificación TNM de la AJCC es la herramienta clásica para estratificar a los pacientes en función del riesgo de recidiva y de la supervivencia. Esto es en general válido para los tumores epiteliales, aunque presentaba múltiples deficiencias en los tumores mesenquimales. De hecho, la sexta y la séptima ediciones de la clasificación TNM ofrecen una información muy limitada en cuanto al riesgo de recidiva, ya que incluyen tan solo el tamaño del tumor, el grado y la ubicación con respecto a la fascia muscular superficial. La afectación ganglionar en sarcomas es extremadamente infrecuente, por lo que en muy pocas ocasiones este parámetro aporta valor pronóstico. Además, factores de gran interés como la localización tumoral y los diferentes subtipos histológicos no están representados (4).

La octava edición, publicada en 2017 (5), incluye varios cambios importantes. En primer lugar, se presenta una estadificación específica para las diferentes localizaciones: cabeza y cuello, extremidades y tronco y sarcomas retroperitoneales. Además, incluye un nomograma para la evaluación pronóstica de los pacientes con sarcomas retroperitoneales (6). Por último, el tamaño definitorio de la T es diferente para los tumores de cabeza y cuello con respecto a los sarcomas de retroperitoneo, de extremidades y tronco. A pesar de esas novedades, la clasificación AJCC sigue presentando deficiencias a la hora de definir correctamente el pronóstico, entre ellas, sigue sin incluir la histología tumoral.

Con la intención de superar estas deficiencias, en los últimos años se han propuesto diferentes nomogramas. Una herramienta interesante en este sentido es el *Sarculator* (7), un recurso en línea de acceso libre que nos permite calcular el riesgo de recidiva para sarcomas de extremidades y retroperitoneales y que incluye factores importantes como la edad y la histología. Además, en sarcomas retroperitoneales contempla la multifocalidad, la afectación de bordes de resección, la extensión de la cirugía y el tratamiento complementario del tumor primario en caso de recidivas. Nos permite estimar la supervivencia libre de metástasis a distancia a los 5 y 10 años tras la cirugía para el tumor primario de SPB de extremidades y a los 7 años para los tumores retroperitoneales.

ESTUDIOS DE PRIMERA GENERACIÓN Y PRIMEROS METAANÁLISIS

Durante los años setenta y ochenta se llevaron a cabo diferentes estudios en el contexto de la quimioterapia adyuvante en SPB. Se compararon frente a control tanto diversos esquemas de poliquimioterapia (Tabla I) (8-12) como de doxorubicina en monoterapia (Tabla II) (13-16). En general, se trata de estudios con deficiencias metodológicas importantes y un bajo reclutamiento.

En primer lugar, destaca una selección heterogénea de pacientes sin una correcta estratificación del riesgo. Se incluyeron sarcomas de múltiples histologías, muchas de ellas hoy con un enfoque terapéutico completamente diferente al global de los SPB. Asimismo, se contemplaron sarcomas de múltiples localizaciones: tan solo 6 estudios se restringieron a sarcomas de las extremidades, incluyendo o no los de tronco, mientras que el resto de series incluyeron sarcomas de mama, útero, cabeza y cuello y retroperitoneales. En cuanto al grado, en varios estudios se incluyeron sarcomas de bajo grado e incluso en un 28% de casos el grado era desconocido. Algún estudio incluyó pacientes intervenidos con resección de metástasis.

La elección de los esquemas de quimioterapia tampoco es la más adecuada. En los esquemas de poliquimioterapia se incluyeron fármacos de baja actividad

TABLA I
ESQUEMAS DE POLIQUIMIOTERAPIA

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>SLE</i>	<i>SG</i>
EORTC	CYVADIC	317	56% frente a 43% ps	63% frente a 55% pns
NCI	AC Mx	67	75% frente a 54% ps	82% frente a 60% pns
Mayo Clin	VAC-Dact/AD	52	nr	90% frente a 77% pns
MDA	VAC-Dat	43	54% frente a 35% pns	65% frente a 57% pns
FBergonie	CYVADIC	59	nr	87% frente a 53% ps

TABLA II
ESQUEMAS DE DOXORUBICINA EN MONOTERAPIA

Estudio	Tratamiento	n	SLE	SG
DFCI/MGH	45 mg/m ² d 1,2/28 d × 5	119	58% frente a 54% pns	85% frente a 80% pns
SSG	60 mg/m ² d 1/28 d × 9	154	62% frente a 56% pns	75% frente a 70% pns
IGSC	35 mg/m ² d 1-3/21 d × 6	64	67% frente a 67% pns	82% frente a 77% pns
Rizzoli	25 mg/m ² d 1-3/21 d × 6	76	56% frente a 32% ps	nr

en sarcomas, como la ciclofosfamida, la vincristina y el metotrexato. Sin embargo, la ifosfamida, considerado hoy en día uno de los fármacos más activos en el tratamiento de los SPB, no está incluida en estos estudios. Se sabe que la actividad de la doxorubicina depende de la dosis, y es activa a partir de 20 mg/m² semanales o 60 mg/m² trisemanales. Esta intensidad de dosis mínima eficaz no se cumplió en varios de los estudios anteriormente citados. Además, en muchos de los ensayos la administración de la radioterapia precedía al de la quimioterapia, con el consiguiente retraso de la administración del tratamiento sistémico. A pesar de todo ello, en la mayoría de estos estudios se advierte un beneficio en supervivencia a favor de la rama de tratamiento.

Con la intención de extraer conclusiones de la bibliografía disponible hasta la fecha, en 1995 se publicó un metaanálisis de datos agregados en el que se incluyeron 15 estudios aleatorizados publicados entre 1970 y 1992 que comparaban la administración o no de tratamiento sistémico complementario tras la cirugía de los SPB (17). En todos los estudios se empleó la doxorubicina como agente único en 770 y en combinación en 776 pacientes. Las dosis máximas administradas oscilaron entre 360 y 550 mg/m², salvo en el estudio de Edmonson *et al.* (18), en el que la dosis máxima fue de 200 mg/m². Dado que en algunos estudios se administraba la radioterapia previa a la quimioterapia, el tiempo desde la cirugía hasta su administración varió desde 1 semana a 4 meses. En general, se incluyeron SPB de todas las localizaciones, de los que los de las extremidades representaban casi la mitad de los pacientes incluidos. El grado no se reportó en los estudios de sarcomas de endometrio y, aunque la mayoría de los estudios incluía sarcomas de grado intermedio-alto, en 3 de ellos se permitió la inclusión de sarcomas de bajo grado. La *odds ratio* (OR) calculada según los datos reportados de supervivencia fue favorable a la administración de quimioterapia, tanto en supervivencia a 2 años, con OR de 0,73 ($p = 0,044$) traducida en un beneficio absoluto del 5%, como en supervivencia a 5 años, con OR de 0,59 ($p = 0,0002$) y un beneficio absoluto del 12%. Los propios autores concluyen que de este tipo de metaanálisis con datos extraídos de la bibliografía no pueden obtenerse conclusiones, ni cualitativas ni cuantitativas, debido a la gran cantidad de sesgos.

Dos años más tarde, el Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC) llevó a cabo un metaanálisis de datos individuales con la intención de superar los déficits del anterior (19). Se incluyeron un total de 1.568 pacientes incluidos en 14 estudios fase III de quimioterapia adyuvante frente a control tras el tratamiento local en SBP localizados. Uno de estos ensayos, con un total de 29 pacientes (no había sido publicado) fue el único que incluyó ifosfamida dentro de la rama de quimioterapia. En todos los ensayos la doxorubicina estaba incluida en el esquema de tratamiento. Los resultados en cuanto al intervalo libre de recurrencia fueron favorables a la quimioterapia adyuvante, con un *hazard ratio* (HR) de 0,75 a favor de la quimioterapia (IC 95%, 0,64-0,87), traducido en un beneficio absoluto del 10% a los 10 años. El beneficio se obtuvo tanto en recurrencia local, con un HR 0,73 (95% IC, 0,56-0,94) y un beneficio absoluto del 6% a los 10 años, como para la recurrencia a distancia, con un HR 0,70 (IC 95%, 0,57% a 0,85%) y un beneficio absoluto del 10% a los 10 años. La mayor parte de las recurrencias locales sucedieron en los primeros 4 años tras la aleatorización. En el análisis de supervivencia global, el HR fue de 0,89 favorable a la quimioterapia (IC 95%, 0,76-1,03), aunque esta ventaja no llegó a ser significativa. El beneficio absoluto fue del 4% a los 10 años (del 50% al 54%). En el análisis de subgrupos destaca el beneficio obtenido en los SPB de extremidades, con una HR para SG de 0,8 a favor del brazo de quimioterapia ($p = 0,029$) y un beneficio absoluto del 7% a los 10 años. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la comparación entre esquemas de doxorubicina en monoterapia frente a los esquemas en combinación.

ESTUDIOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y METAANÁLISIS SMAC

En la década de los noventa la ifosfamida aparece en escena de forma consistente en los diferentes estudios publicados. Cuatro ensayos clínicos relevantes testaron su eficacia en combinación con antraciclinas en la adyuvancia.

En el estudio de Petrioli *et al.*, 88 pacientes con SPB de grado intermedio-alto, de cualquier tamaño y localización, excluyendo los viscerales y tratados con cirugía radical, se aleatorizaron para recibir quimioterapia (45 pacientes: 26 epirubicina en monoterapia a dosis de

75 mg/m² d1 cada 3 semanas, y 19 epirubicina 25 mg/m² d1-2 e ifosfamida 1,2 g/m² d1-5 con mesna cada 21 días, 4 ciclos) frente a control (43 pacientes). El estudio se cerró por el bajo reclutamiento. En el análisis de resultados se encuentran diferencias en SLR a favor de la quimioterapia (69% frente a 44%, $p = 0,01$), pero no en SG (72% frente a 47%, $p = 0,06$). El grupo de la combinación fue el más beneficiado (20).

El grupo austriaco diseñó un estudio fase III comparando IFADIC adyuvante con un total de 6 ciclos (ifosfamida 1,5 g/m² d1-4, doxorubicina 25 mg/m² d1-3 y dacarbacina 200 mg/m² d1-4 en ciclos de 14 días), frente a control tras cirugía correcta y radioterapia hiperfraccionada complementaria. Se incluyeron pacientes con SPB grado 2-3 y localizados en extremidades, tronco y retroperitoneo. Con un reclutamiento de 59 pacientes, se encontraron diferencias en la SLR a favor del brazo de quimioterapia (77% frente a 57%), pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,1$). Llama la atención la baja tasa de complicaciones reportada (21).

El estudio fase III de la EORTC reclutó un mayor número de pacientes ($n = 351$). Incluyó SPB de cualquier localización, que se aleatorizaron a tratamiento con 5 ciclos de doxorubicina 75 mg/m² d1 e ifosfamida 5 g/m² d1 cada 3 semanas frente a control. No se evidenciaron diferencias en la SLR (HR 0,91; IC 95%: 0,67-1,22) ni en SG (HR 1,06; IC 95%: 0,74-1,54) en el análisis por intención de tratar. Sin embargo, en el subgrupo de sarcomas de extremidades, grado 3 y de mayor tamaño, se advirtió una clara ventaja a favor de la quimioterapia (22).

El ensayo clínico del Italian Sarcoma Group (ISG) presenta una mejor selección de los pacientes: incluye pacientes con SPB grado 3-4 (clasificación de Broders) de extremidades y pared de tronco, de localización profunda y de tamaño mayor o igual a 5 cm (23). El esquema empleado fue epirubicina 60 mg/m² d1-2 e ifosfamida 1,8 g/m² d1-5 con soporte de mesna y GCSF, en ciclos de 21 días, administrando un total de 5 ciclos. El reclutamiento se paró en el análisis intermedio con resultados a favor de la rama de quimioterapia. Con un seguimiento medio de 59 meses se reportó beneficio en SG de 69% frente a 50% ($p = 0,03$). Esta significación se pierde en el análisis a largo plazo por intención de tratar (24). Sin embargo, en el análisis por protocolo se seguía manteniendo la significación estadística con una SG de 61% frente a 47% ($p = 0,038$) a favor de la quimioterapia. Un dato interesante es que 7 pacientes en la rama de quimioterapia no llegaron a recibir tratamiento por diferentes motivos.

En 2008 se publica un nuevo metaanálisis como actualización de los datos del metaanálisis de SMAC (25). Tras revisar los estudios publicados entre 1997 y 2007, se añadieron 4 ensayos clínicos a los 14 incluidos en el metaanálisis previo. El ensayo de la EORTC no se incluyó dada su publicación posterior. De los 18 ensayos incluidos, 13 empleaban esquemas con doxorubicina y 5 con antraciclinas-ifosfamida. En el análisis de resultados

se obtuvo un beneficio SLR global, con una OR 0,67 (IC 95%, 0,56-0,82, $p = 0,0001$) y una reducción de riesgo de absoluto de 10%. El beneficio se mantiene significativo tanto para la supervivencia libre de recidiva local (OR 0,73, $p = 0,02$) como a distancia (OR 0,67, $p = 0,0001$). La SG fue favorable también para la quimioterapia, con una OR de 0,77 (IC 95%, 0,64-0,93, $p = 0,01$). Se compararon los resultados para los regímenes basados en antraciclinas sin ifosfamida y aquellos que incluyeron ambos fármacos. Las diferencias en SLR fueron significativas para todos los regímenes de quimioterapia, con una mayor reducción de riesgo absoluto para la combinación con ifosfamida (12%, $p = 0,01$). Sin embargo, la SG fue significativa solo para la combinación con ifosfamida, con un OR de 0,56 (IC 95%, 0,36-0,85, $p = 0,01$). La reducción del riesgo de muerte fue del 6% en términos absolutos, sin tener en cuenta el tipo de quimioterapia ($p = 0,003$), y de un 11% para el grupo tratado con antraciclinas e ifosfamida.

ESTUDIOS EN NEOADYUVANCIA

La administración de la quimioterapia de forma neoadyuvante a la cirugía se contempla como una estrategia atractiva en tratamiento del cáncer por sus potenciales ventajas sobre la adyuvancia. El tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica podría traducirse en una disminución en la tasa de recurrencia y en un incremento de la supervivencia. La disminución del volumen tumoral permite en muchas ocasiones realizar cirugías menos agresivas, algo especialmente importante en sarcomas de extremidades, donde ofrece la opción de preservación de extremidad, y en retroperitoneo, donde podría permitir una disminución del número de órganos y estructuras resecadas. Además, incrementa la posibilidad de obtener márgenes quirúrgicos negativos, factor pronóstico directamente relacionado con la recurrencia local y la supervivencia. El conocimiento y la sensibilidad a los tratamientos es otra ventaja importante, dado que nos ofrece información a cerca del comportamiento biológico tumoral.

Entre los primeros estudios de neoadyuvancia destacan dos series retrospectivas extraídas de la experiencia de centros de referencia en el tratamiento de los sarcomas. En 2004, el Dana Farber Cancer Institute (DFCI) y el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) llevaron a cabo un análisis retrospectivo del tratamiento neoadyuvante de los SPB extremidades de alto riesgo de recidiva (alto grado, ≥ 5 cm y profundos) tratados entre los años 1990 y 2001 (26). Se incluyeron 356 pacientes, 74 de los cuales habían recibido quimioterapia neoadyuvante. El esquema de tratamiento empleado se basaba en 3 ciclos de doxorubicina 75 mg/m² e ifosfamida a dosis de 6-9 g/m² en ciclos de 21 días. En el análisis de supervivencia enfermedad-específica (SEE) se obtuvo un

beneficio a favor de la quimioterapia neoadyuvante con un HR de 0,52 (IC 95%, 0,30-0,92), $p = 0,02$. De forma interesante, el beneficio se veía fundamentalmente en aquellos pacientes con sarcomas de tamaño superior a 10 cm.

El mismo año el MSKCC, en colaboración con la Universidad de California (UCLA), publica otro estudio retrospectivo para analizar el impacto de la quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante en pacientes con liposarcomas de extremidades profundos, grados 2-3 y ≥ 5 cm (27). Seleccionaron 245 pacientes tratados entre 1975 y 2003: 83 recibieron quimioterapia basada en doxorubicina (la mayoría en monoterapia) y 63 recibieron quimioterapia con doxorubicina-ifosfamida. La mayor parte de la quimioterapia se administró de forma neoadyuvante. Los regímenes de doxorubicina sin ifosfamida no obtuvieron una significativa mejora en SEE, mientras que los esquemas con la combinación de ambos fármacos obtuvieron una SEE a los 5 años del 92% frente al 65% si no habían recibido quimioterapia complementaria. En el análisis multivariante, la administración de doxorubicina-ifosfamida fue una variable pronóstica independiente para SEE.

La EORTC en colaboración con el NCI canadiense desarrolló un estudio fase II aleatorizado comparando 3 ciclos de doxorubicina 50 mg/m² e ifosfamida 5 g/m² en infusión de 24 h cada 3 semanas administrados de forma neoadyuvante frente a no quimioterapia (28). Se reclutaron un total de 150 pacientes y no se encontraron diferencias significativas en SLR ni en SG a 5 años (56% frente a 52%, $p = 0,35$ y 65%, frente a 64%, $p = 0,22$, respectivamente). La inclusión de sarcomas grado 1 (condicionados a un tamaño > 8 cm), el empleo de un esquema de quimioterapia a dosis bajas y el cierre precoz del estudio por bajo reclutamiento podrían explicar los resultados negativos de este estudio.

Como continuidad del estudio de Frustaci *et al.* previamente comentado (23), en el que se advirtió un descenso en la intensidad de dosis en los ciclos 4 y 5, el ISG en colaboración con el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) diseñó un estudio fase III de no inferioridad en el que se aleatorizaban los pacientes a recibir 3 o 5 ciclos de epirubicina-ifosfamida a dosis plenas, en el que se administraron en ambas ramas los 3 primeros de forma preoperatoria (29). La radioterapia se administró antes o después de la operación, en función de la elección de cada centro. Se incluyeron 328 pacientes con SPB de extremidades y pared de tronco de alto riesgo (grado 3, ≥ 5 cm y profundos). Los resultados a 5 años informaron de una SG similar para 3 y 5 ciclos: 68% frente a 70%, respectivamente. Es importante destacar que los resultados son similares a los reportados en el estudio ya mencionado de Frustaci, donde existía una rama control de cirugía \pm radioterapia. Esto nos permite inferir una potencial superioridad de la quimioterapia frente al tratamiento únicamente local, y donde 3 ciclos podrían

ser suficientes. Además, varias conclusiones relevantes se extraen de tres subanálisis de estudio:

- La administración de radioterapia de forma preoperatoria podría disminuir el riesgo de recidiva local en aquellos pacientes en los que el borde estuviese afecto. La tasa de recaída local fue del 5% en todo el estudio. Si el borde quirúrgico estaba afecto era del 17%, pero si el borde quirúrgico estaba afecto y había recibido radioterapia preoperatoria, la tasa de recaída local fue del 0% (30).
- La valoración de respuesta según los criterios Choi parece tener una mejor correlación con el pronóstico que con los criterios RECIST. Además, los criterios Choi discriminan adecuadamente 3 poblaciones de riesgo para supervivencia global según respuesta parcial, estabilización o enfermedad progresiva (31).
- La sobreexpresión de MRP1 (por inmunohistoquímica y por PCR) se relaciona con peores resultados tanto en SLR, 33% frente a 69% ($p = 0,003$) a los 5 años, como en SG, 40% frente a 70% ($p = 0,025$) (32).

Un estudio reciente del ISG en colaboración con el GEIS exploró el papel de la quimioterapia neoadyuvante histotipo-dirigida (33). Se compararon 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con epirubicina-ifosfamida a dosis plenas (siguiendo el esquema de los estudios previos del grupo italiano) frente a diferentes esquemas de quimioterapia en función del subtipo histológico: Trabectedina 1,3 mg/m² para liposarcoma mixoide, gemcitabina 1.800 mg/m² y dacarbacina 500 mg/m² para leiomiomasarcoma, ifosfamida 14 mg/m² para sarcoma sinovial, etopósido 150 mg/m² y ifosfamida 9 g/m² para tumor maligno de la vaina del nervio periférico y Gemcitabina 1.800 mg/m² y Docetaxel 75 mg/m² para sarcoma indiferenciado pleomórfico. Se incluyeron sarcomas de extremidades y tronco, grado intermedio-alto y tamaño igual o superior a 5 cm. El objetivo principal era una reducción del riesgo de recidiva del 30%. En un análisis intermedio realizado tras un seguimiento medio de 1 año, se objetivó una mejor SLR en el grupo control, con una SLR proyectada a 4 años de 62% frente a 38% en la rama experimental ($p = 0,004$). Los resultados en supervivencia global también beneficiaban a la rama control (89% frente a 64%, $p = 0,034$). De nuevo, los resultados para la rama control fueron concordantes con los estudios previos del ISG. En el tercer estudio interno preplanificado, se suspendió el reclutamiento por un mayor beneficio para la rama control. En el análisis de subgrupos, el liposarcoma mixoide fue la única histología en la que el tratamiento histotipo-dirigido fue igualmente efectivo que la quimioterapia convencional y con menor tasa de toxicidades.

Otra estrategia abordada para el tratamiento neoadyuvante de los sarcomas ha sido la quimioterapia intraarterial neoadyuvante. Eilber *et al.* diseñaron un protocolo

consistente en la administración de doxorubicina a dosis de 25 mg/m² d1-3 en perfusión de 24 h y, posteriormente, radioterapia a dosis de 3,5 Gy/día durante 10 días. Se incluyeron 100 pacientes con SPB de predominio estadios II y III. Se obtuvo un control local de hasta el 87% en 3 años y una supervivencia de 76% a los 3 años (34). Estos resultados alentadores desembocaron en el diseño de nuevos estudios con protocolos similares. Wanebo *et al.* reportaron una excelente tasa de control local con un 98% a los 5 años, con una supervivencia global a los 5 años del 59% (35). En el trabajo de Levine *et al.* se obtuvo una tasa de control local a los 5 años del 80%, con una tasa de amputaciones del 19% y de complicaciones locales del 26%, muchas de las cuales implicaron cirugías posteriores (36). Debido a la alta tasa de complicaciones locales y a la información inconsistente del control local, la administración de doxorubicina intraarterial fue abandonándose.

Con la intención de minimizar las toxicidades asociadas a la concomitancia de quimioterapia y radioterapia, se exploró la opción de administrar esquemas de poliquimioterapia intercalada con radioterapia. El estudio piloto fue dirigido por el Massachusetts General Hospital. El tratamiento consistía en 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria según el esquema MAID (Mesna 2,5 g/m² d1-4 en infusión continua ¾ adriamicina 20 mg/m² d1-3 en infusión continua ¾ ifosfamida 2 g/m² d1-3 en infusión continua ¾ dacarbacina 250 mg/m² d1-4 en infusión continua) y radioterapia administrada en dos cursos de 22 Gy entre los ciclos 1-2 y 2-3. Tras la cirugía estaba contemplada la administración de 3 ciclos de MAID posoperatoria con o sin un ciclo adicional de 22 Gy de radioterapia. Se incluyeron 48 pacientes con SPB de extremidades localizados, G2-3 y de tamaño ≥ 8 cm. Se observó un beneficio frente a los controles históricos, tanto en tasa de control local a 5 años (92% frente a 86%, p NS) como en supervivencia libre de metástasis a 5 años (75% frente a 44%, p = 0,0016) y SG a 5 años (87% frente a 58%, p = 0,0003). Se reportó una toxicidad sustancial con un 25% de neutropenia febril y un 29% de epitelitis húmeda (37). Posteriormente, el Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) llevó a cabo el estudio

fase II con un abordaje terapéutico similar (38,39), en el que se incluyeron un total de 66 pacientes con SPB de extremidades y pared de tronco. Los resultados a 5 años informaron de una SLR de 64% y una SG de 71%. La tasa de complicaciones fue muy elevada, con 97% de toxicidades grado 3 o mayor, incluidos 3 fallecimientos relacionados con el tratamiento.

Dada la elevada toxicidad con esta estrategia terapéutica, se optó por el empleo de regímenes menos mielotóxicos en combinación con radioterapia (Tabla III) (40-45). La mayor parte de estos estudios incluía un bajo número de pacientes, lo que hace complicado extraer conclusiones. Como dato interesante, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en la Universidad de California se encontró una correlación significativa entre necrosis inducida por el tratamiento neoadyuvante (umbral en ≥ 95%) con control local y supervivencia (46). Sin embargo, estos resultados han de interpretarse con cautela, ya que no se confirman en otros trabajos publicados (47,48).

PERFUSIÓN AISLADA DE MIEMBRO

La perfusión aislada de extremidad (*Hipertérmica Isolated Limb Perfusion*, ILP) previa a la cirugía emerge como una modalidad prometedora en el manejo de los SPB de extremidades con la intención de reducir el volumen tumoral y permitir cirugías de preservación de extremidad con los mejores resultados funcionales posibles. Consiste en la administración del tratamiento citotóxico de forma dirigida a nivel local aislando la extremidad del resto del organismo mediante un circuito de circulación extracorpórea. Esto permite la administración de dosis elevadas del fármaco a nivel del tumor evitando la difusión a torrente sanguíneo sistémico y minimizando las consecuentes toxicidades. La administración en condiciones de hipertermia (39-41 °C) incrementa el efecto citotóxico del fármaco.

Los estudios con ILP basada en administración exclusiva de quimioterapia no han obtenido resultados interesantes, incluso con fármacos tan activos en sarcomas como la

TABLA III

ESTUDIOS DE RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Esquema</i>	<i>Dosis RT (Gy)</i>	<i>Recidiva local</i>	<i>SG</i>
Eilber <i>et al.</i> , 1987	71	Adriamicina	28	14% (nr)	70% (nr)
Wanebo <i>et al.</i> , 1995	66	Adriamicina	30-46	2% (5a)	59% (5a)
DeLaney <i>et al.</i> , 2003	48	MAID	44	8% (5a)	87% (5a)
Kraybill <i>et al.</i> , 2006	66	MAID	44	22% (5a)	71% (5a)
Ryan <i>et al.</i> , 2008	25	EI	28	13% (2a)	84% (2a)
Gronchi <i>et al.</i> , 2012	258	EI	44	6% (5a)	70% (5a)

doxorubicina. Fue la introducción del TNF- α la que aportó resultados alentadores, con una tasa de respuestas completas en torno al 20-30% y un 50% de respuestas parciales (Tabla IV) (49-53). Se ha comprobado una sinergia con otros fármacos, como el melfalán y la adriamicina, donde la adición del TNF- α incrementa la difusión de estos al tejido tumoral, pero no al tejido normal (54,55).

En diferentes trabajos en ILP con la combinación de TNF- α y doxorubicina se obtienen resultados similares a los obtenidos con la combinación con TNF- α y melfalán, con respuestas de entre el 62% y el 90% y tasas de preservación de extremidad entre el 71% y el 85% (56,57). Sin embargo, la mayor toxicidad regional de la combinación con doxorubicina hace que melfalán sea el fármaco de elección. Su aprobación y registro para ILP en Europa se basó en 4 estudios multicéntricos con preservación de extremidad como objetivo principal. Este objetivo se consiguió en un 76% de los casos, ratificado por un comité independiente, que concluyó que el 71% de los pacientes solo hubiera podido ser manejado mediante cirugía de amputación. Además, este comité comparó la supervivencia alcanzada en estos cuatro estudios con los datos del registro escandinavo de SPB, y concluyó que el TNF- α no tuvo un efecto negativo en la supervivencia ($p = 0,96$), con un 50% de pacientes vivos a los 5 años.

Otro ámbito explorado son SPB metastásicos como tratamiento paliativo para el control local. La experiencia publicada es positiva, con elevados índices de respuesta y preservación de la extremidad (58).

CONCLUSIONES

La baja incidencia de los SPB hace que la consecución de estudios con gran número de pacientes y alta potencia estadística sea prácticamente imposible, a pesar del esfuerzo de colaboración internacional entre los diferentes grupos de investigación en sarcomas.

En los estudios y metaanálisis de primera generación se ha puesto de manifiesto la importancia de una correcta selección de los pacientes en función de los factores de riesgo conocidos y la adecuada elección de los esquemas de tratamiento, incluidas las dosis de los fármacos empleados.

Los estudios y metaanálisis de segunda generación han posicionado los dobletes con antraciclinas e ifosfamida a dosis plenas con soporte de GCSF como el tratamiento sistémico complementario estándar sobre los esquemas con doxorubicina en monoterapia. Según los datos reportados del estudio ISG-GEIS de quimioterapia histotipo-dirigida, la administración de 3 ciclos de epirubicina-ifosfamida de forma neoadyuvante es superior a 3 ciclos de quimioterapia dirigidos al subtipo histológico específico. La asociación de trabectedina en el liposarcoma mixoide es la única que parece equiparse en resultados, y con una menor toxicidad.

Los datos publicados hasta la fecha avalan el empleo de quimioterapia complementaria en SPB de extremidades y pared de tronco de alto riesgo (≥ 5 cm, profundos, grado 3), siempre individualizando la decisión y discutiendo con el paciente el balance riesgo-beneficio de este tratamiento. La administración de tratamiento adyuvante frente a neoadyuvante no se ha comparado directamente. Los hallazgos relacionados con la potencial información pronóstica de la evaluación de respuesta por criterios Choi y con la determinación de marcadores biológicos apuntan hacia la neoadyuvancia como una opción ventajosa.

La administración de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con epirubicina-ifosfamida sería suficiente, según los datos extraídos del último estudio ISG-GEIS. Los resultados obtenidos con el esquema epirubicina-ifosfamida en los 3 estudios del ISG han sido superponibles, de lo que podría inferirse que 3 ciclos de quimioterapia son suficientes, tanto administrados de forma adyuvante como neoadyuvante.

TABLA IV
ESTUDIOS DE ILP BASADOS EN TNF

<i>Estudio</i>	<i>Fármacos</i>	<i>n</i>	<i>CR (%)</i>	<i>PR (%)</i>	<i>Preservación de extremidad (%)</i>
Eggminton <i>et al.</i> , 1996	TNF- α + melfalán \pm INF	186	18 29	57 53	82
Eggminton <i>et al.</i> , 1999	TNF- α + melfalán \pm INF	246 196	28 17	48 48	76 71
Rossi <i>et al.</i> , 2005	TNF- α + Doxorubicina	21	5 55	57 35	71
Grünhagen <i>et al.</i> , 2006	TNF- α + melfalán \pm INF	217	18 26	51 49	75
Verdad <i>et al.</i> , 2007	TNF- α + melfalán	100	30	48	88

La perfusión aislada de extremidad resulta una opción interesante, tanto en el ámbito de la inducción de respuesta para una cirugía de preservación de miembro como en el ámbito paliativo para el control local de la neoplasia. La complejidad de la técnica y de la infraestructura necesaria obliga a centralizar este tratamiento en centros de referencia.

CORRESPONDENCIA:

Antonio López Pousa
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Carrer de Sant Quintí, 89
08041 Barcelona
e-mail: aLopezP@santpau.cat

BIBLIOGRAFÍA

- Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;00:1-11.
- Larrier NA, Czito BG, Kirsch DG. Radiation therapy for soft tissue sarcoma: indications and controversies for neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, intraoperative radiation therapy, and brachytherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:841-60.
- Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21:2719-25.
- Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, et al. Toward better soft tissue sarcoma staging: building on American Joint Committee on Cancer Staging systems versions 6 and 7. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3377-83.
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer-Verlag; 2017.
- Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013;31:1649-55.
- Sarculator. Available at: <http://www.sarculator.com>
- Bramwell V, Rouesse J, Steward W, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1137-49.
- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 1983;52:424-34.
- Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC, et al. Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas. *J Clin Oncol* 1984;2:1390-6.
- Benjamin RS, Terjanian TO, Fenoglio CJ, et al. The importance of combination chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk patients with soft-tissue sarcomas of the extremities. In: Salmon SE, editor. *Adjuvant therapy of cancer V*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. pp. 735-44.
- Ravaud A, Bui NB, Coindre JM, et al. Adjuvant chemotherapy with cyvadic in high risk soft tissue sarcoma: a randomized prospective trial. In: Salmon SE, editor. *Adjuvant therapy of cancer VI*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. pp. 556-66.
- Antman K, Suit H, Amato D, et al. Preliminary results of a randomized trial of adjuvant doxorubicin for sarcomas: lack of apparent difference between treatment groups. *J Clin Oncol* 1984;2:601-8.
- Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1504-13.
- Baker LH. Adjuvant therapy for soft tissue sarcomas. In: Ryan JR, Baker LH, eds. *Recent concepts in sarcoma treatment*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1988. pp. 130-5.
- Picci P, Bacci G, Gherlinozi F, et al. Results of randomized trial for the treatment of localised soft tissue tumors (STS) of the extremities in adult patients. In: Ryan JR, Baker LH, eds. *Recent concepts in sarcoma treatment*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1988. pp. 144-8.
- Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, et al. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995;72:469-75.
- Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC, et al. Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas. *J Clin Oncol* 1984;2:1390-6.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997;350:1647-54.
- Petrioli R, Coratti A, Correale P, et al. Adjuvant epirubicin with or without Ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:468-73.
- Brodowicz T, Schwameis E, Widder J, et al. Intensified Adjuvant IFADIC Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcoma: A Prospective Randomized Feasibility Trial. *Sarcoma* 2000;4:151-60.
- Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1045-54.
- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1238-47.
- Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003;65(Suppl. 2):80-4.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113:573-81.
- Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004;15:1667-72.
- Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004;240(4):686-97.
- Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1096-103.
- Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012;30:850-6.
- Gronchi A, Verderio P, De Paoli A, et al. Quality of surgery and neoadjuvant combined therapy in the ISG-GEIS trial on soft tissue sarcomas of limbs and trunk wall. *Ann Oncol* 2013;24:817-23.
- Stacchiotti S, Verderio P, Messina A, et al. Tumor response assessment by modified Choi criteria in localized high-risk soft tissue sarcoma treated with chemotherapy. *Cancer* 2012;118:5857-66.
- Martín-Broto J, Gutiérrez AM, Ramos RF, et al. MRP1 overexpression determines poor prognosis in prospectively treated patients with localized high-risk soft tissue sarcoma of limbs and trunk wall: an ISG/GEIS study. *Mol Cancer Ther* 2014;13:249-59.

33. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017;18:812-82.
34. Eilber FR, Morton DL, Eckardt J, et al. Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer* 1984;53:2579-84.
35. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB, et al. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update. *Cancer* 1995;75:2299-306.
36. Levine EA, Trippon M, Das Gupta TK. Preoperative multimodality treatment for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1993;71:3685-9.
37. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1117-27.
38. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24:619-25.
39. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116:4613-21.
40. Eilber FR, Morton DL, Eckardt J, et al. Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer* 1984;53:2579-84.
41. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB, et al. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update. *Cancer* 1995;75:2299-306.
42. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1117-27.
43. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24:619-25.
44. Ryan CW, Montag AG, Hosenpud JR, et al. Histologic response of dose-intense chemotherapy with preoperative hypofractionated radiotherapy for patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Cancer* 2008;112:2432-9.
45. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012;30:850-6.
46. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3203-9.
47. Mullen JT, Hornicek FJ, Harmon DC, et al. Prognostic significance of treatment-induced pathologic necrosis in extremity and truncal soft tissue sarcoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 2014;120:3676-82.
48. Schaefer IM, Hornick JL, Barysaukas CM, et al. Histologic appearance after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: assessment of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group response score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:375-83.
49. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. 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;224:756-65.
50. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for patients with unresectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Cancer* 2003;98(7):1483-90.
51. Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, et al. Hyperthermic isolated perfusion with low-dose tumor necrosis factor alpha and doxorubicin for the treatment of limb-threatening soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:398-405.
52. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, et al. 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;106:1776-84.
53. Bedard V, Vataire C, Desouche C, et al. A prospective database of 100 patients with locally soft tissue sarcoma (STS) treated by isolated limb perfusion with melphalan and TNFa 1 mg. *J Clin Oncol Proc* 2007;25(18S):10010.
54. De Wilt JH, ten Hagen TL, de Boeck G, et al. Tumour necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion. *Br J Cancer* 2000;82:1000-3.
55. Van der Veen AH, de Wilt JH, Eggermont AM, et al. TNF-alpha augments intratumoural concentrations of doxorubicin in TNF-alpha-based isolated limb perfusion in rat sarcoma models and enhances anti-tumour effects. *Br J Cancer* 2000;82:973-80.
56. Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, et al. Hyperthermic isolated perfusion with low-dose tumor necrosis factor alpha and doxorubicin for the treatment of limb-threatening soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:398-405.
57. Rossi CR, Foletto M, Di Filippo F, et al. Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antitlastic perfusion. *Cancer* 1999;86:1742-9.
58. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, et al. The palliative value of tumor necrosis factor alpha-based isolated limb perfusion in patients with metastatic sarcoma and melanoma. *Cancer* 2006;106:156-62.