

La Circolazione Extracorporea in chirurgia non cardiaca.

Esperienza della Clinica Universitaria di Navarra.



Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 453-457

Stefano Mastrobuoni*, S. Martin Algarra**, AM. Dell'Aquila*, J. Herreros*

Clinica Universitaria di Navarra, Pamplona (Navarra), Spagna.

*Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare

**Dipartimento di Oncologia

Extracorporeal Circulation in no-cardiac surgery: experience at the Clinica Universidad de Navarra.

AIM: Analyse the use of the Extra-Corporeal Circulation (ECC) in no-cardiac operations at the Clinica Universidad de Navarra

MATERIAL OF STUDY: Between 1985 and 2009, the ECC has been involved in 28 operations for retroperitoneal tumour with inferior vena cava thrombus, in 43 isolated hyperthermic perfusion of a limb for locally advanced cancer and in 8 cases of chest mass with invasion of the pulmonary veins or bronchial carina.

RESULTS: The intraoperative mortality for renal cancer has been of 7% while the 28% of patients showed a major complication. None patient died for the isolated hyperthermic perfusion and the 81% showed no toxicity. 1 patient out of 8 for chest mass died during the surgery for impossibility of weaning from the ECC.

DISCUSSION: the ECC has been utilised in our experience mostly in cases of advanced cancer. It is an aggressive technique with a certain rate of complications. Nevertheless mid- and long-term results are encouraging.

CONCLUSION: The ECC is the only technique in some advanced cancer in order to safely perform the mass removal. The precise co-ordination of the team is necessary to reduce the complication rate.

KEY WORDS: Extra-Corporeal Circulation surgery

Introduzione

Lo sviluppo della Circolazione Extracorporea (CEC) negli anni '50 del secolo scorso ha costituito il passaggio fondamentale per la nascita della chirurgia cardiaca, permettendo al chirurgo di lavorare su un cuore fermo ed esangue e mantenendo al tempo stesso la circolazione sistemica. Ricorderemo che il circuito della CEC è basicamente costituito da una cannula venosa che preleva il sangue dal paziente attraverso la vene cave o sue diramazioni, un reservoir di sangue, un ossigenatore e uno scambiatore di calore per controllare la temperatura del

sangue, quindi la pompa e infine la cannula arteriosa che restituisce il sangue al paziente in aorta o in una dei suoi rami maggiori. La CEC permette quindi di escludere dal circolo il cuore e i polmoni, e per questo motivo più precisamente si dovrebbe parlare di by-pass cardio-polmonare.

Negli ultimi anni la CEC ha trovato applicazione in una serie d'interventi di specialità chirurgiche diverse dalla cardiocirurgia sfruttando le caratteristiche peculiari di questa tecnica, quali la possibilità di escludere dal circolo il cuore, i grossi vasi e i polmoni, la possibilità di controllare la temperatura del sangue e quindi quella sistemica, la possibilità di controllare l'ossigenazione del sangue e la possibilità di infondere selettivamente un organo. Così le nuove indicazioni per la CEC comprendono:

1. Supporto della circolazione sanguigna in casi di shock cardiogenico per infarto miocardico acuto¹;
2. Supporto della ventilazione in caso di insufficienza respiratoria con le tecniche di ECMO (Extracorporeal

Pervenuto in Redazione Novembre 2009. Accettato per la pubblicazione Dicembre 2009

Per corrispondenza: Dr. Stefano Mastrobuoni, Cirurgia Cardiovascolare, Clinica Universidad de Navarra, avenida Pio XII, 36 - 31008 Pamplona (Navarra) Spagna (email: smastrobuoni@unav.es)

Membrane Oxygenation) o ECLA (Extracorporeal Lung Assistance) ²;

3. Controllo della temperatura corporea in caso di congelamento;

4. Supporto al circolo durante il trapianto di fegato;

5. Infusione selettiva in tumori degli arti ³;

6. Controllo della temperatura e arresto del circolo nella chirurgia dei tumori cerebro-vascolari ⁴.

In questo articolo presentiamo l'esperienza con l'utilizzo della CEC in interventi di chirurgia non-Cardiaca della Clinica Universitaria di Navarra.

Materiale e metodo

È stata realizzata un'analisi retrospettiva del registro degli interventi con Circolazione extracorporea della Clinica Universitaria di Navarra dall'anno 1985 ad oggi. Durante questo periodo è stata utilizzata la CEC in 28 interventi di tumore retroperitoneale con presenza di trombo in vena cava inferiore, in 43 procedure di perfusione ipertermica selettiva di una estremità per tumore e in 8 casi di tumore toracico con invasione dei vasi polmonari o della carina bronchiale.

Per quanto riguarda la casistica dei tumori retroperitoneali, 25 erano tumori renali in stadio TNM 2002 T3b/c, 1 tumore di Wilms in stadio III, 1 rabdiomiosarcoma paratesticolare e 1 feocromocitoma. I pazienti con adenocarcinoma renale avevano una età media di 54.4 anni, i pazienti con tumore di Wilms e il tumore testicolare erano un bambino di 15 e uno di 13 anni rispettivamente e infine il caso di feocromocitoma era una donna di 45 anni. In tutti i casi era presente un trombo in vena renale che si estendeva in vena cava inferiore raggiungendo le vene sopra-epatiche in 15 casi (53%) e l'atrio destro nei restanti 13 casi (47%). La tecnica chirurgica è già stata ampiamente descritta⁵. Brevemente, in tutti i pazienti è stata realizzata una incisione subcostale bilaterale tipo Chevron e sternotomia mediana. In questi casi si è instaurata la CEC con tecnica convenzionale (cannulazione in aorta ascendente e in atrio destro) riducendo la temperatura fino a 14°C. A questa temperatura si realizzava la esanguinazione del paziente e l'arresto di circolo per poter realizzare la cavotomia inferiore e la atriotomia destra e poter quindi estrarre il trombo venoso nella sua completezza.

Per quanto riguarda la casistica dei tumori della estremità, sono stati realizzati 43 interventi dal 2003 al 2009. In 25 casi (58%) si trattava di un melanoma con metastasi in transito, 17 casi (39%) di sarcoma localmente avanzato o ricorrente e 1 caso (2%) di carcinoma delle cellule di Merkel. In tutti i casi il tumore si localizzava in una estremità inferiore. La tecnica chirurgica è stata descritta altrove⁶. Brevemente, in questi casi la CEC si stabilisce mediante cannulazione dell'arteria e vena femorale o dell'arteria e vena iliaca esterne nei casi in cui il tumore si localizzi nel terzo prossimale della coscia impe-

dendo di cannulare i vasi femorali. L'arto inferiore viene quindi escluso dalla circolazione sistemica con un grosso tourniquet attorno alla coscia per occludere i vasi femorali ed eventuali circoli collaterali. Dopo esclusione dell'arto inferiore, si aumenta la temperatura di perfusione fino a 40°C e si somministra 1-4mg di TNF-alpha umano ricombinante (Tumor Necrosis Factor alpha) durante 90 minuti seguito da 1mg proKg di peso corporeo di Melphalan (GlaxoSmithkline Pharmaceuticals, Research Triangle Park, NC) durante 30 minuti. Per verificare la corretta esclusione dell'arto si realizzano una serie di misurazioni della percentuale di fuga mediante l'infusione nella estremità di albumina marcata con Tc-99; la fuga dell'isotopo nel circolo sistemico viene misurata mediante un detettore di radiazione posto a livello del torace. Se la fuga dell'isotopo dovuta all'incompleta esclusione dell'arto per circoli collaterali è superiore al 5% della massa infusa, si sconsiglia di continuare il protocollo con TNF-alpha e Melphalan e di utilizzare solo il Melphalan per i potenziali gravi effetti collaterali dell'infusione sistemica del TNF-alpha.

Tra il 1996 e il 2007, 8 pazienti con tumore toracico sono stati operati con CEC. In 2 casi si trattava di tumore polmonare con infiltrazione delle vene polmonari, 2 casi di metastasi di sarcoma con infiltrazione atriale, 2 casi di carcinoma adenoide cistico della carina, 1 paraganglioma della carina con infiltrazione atriale e 1 liposarcoma mediastinico. In 5 pazienti si è realizzata una toracotomia destra; di essi in 4 casi si è iniziata la CEC con cannulazione della aorta e dell'atrio destro, e in 1 caso con cannulazione dei vasi femorali. In 3 pazienti l'approccio chirurgico è stato per sternotomia mediana. In 5 casi è stato necessario clampare l'aorta e arrestare il cuore per poter procedere alla rimozione della massa tumorale.

Risultati

Dei 28 pazienti urologici, 1 paziente è morto durante l'intervento per trombembolia polmonare massiva e 1 paziente in quarta giornata post-operatoria per la stessa causa, con una mortalità operatoria quindi del 7%. Il 28% dei pazienti (n=8) ha presentato una complicanza maggiore quale insufficienza renale acuta (3), pericardite (1), ischemia cerebrale (2), perforazione intestinale (1) e emorragia addominale con necessità di re-intervento (1). Dei 25 casi di tumore renale, il follow-up medio è stato di 29 mesi e il 68% dei pazienti è deceduto per la malattia, l'8% è deceduto all'intervento, il 16% è vivo e del restante 8% si è perduta notizia. I 3 pazienti con tumore non-renale sono tutti vivi e asintomatici dopo 5 anni.

In 39 pazienti (90%) dei 43 con tumore di un arto è stato possibile completare il protocollo con TNF-alpha e Melphalan. Nessuno paziente è deceduto all'intervento né nel periodo perioperatorio. L'81% dei pazienti non

presentò nel periodo post-operatorio alcuna tossicità dovuta al TNF- α e al Melphalan (fase 1) mentre il 7% presentò una tossicità di fase 2 secondo la classificazione della tossicità locale di Wieberdink⁷ (eritema o edema leggero). La media del follow-up è stata di 11 mesi. Durante questo periodo 2 pazienti (4.6%) sono deceduti per la malattia, c'è stata una risposta completa al trattamento nel 20% dei casi, una risposta parziale nel 77% e in 2 casi (7.5%) è stata necessaria l'amputazione dell'arto per progressione della malattia.

Degli 8 pazienti con tumore toracico, 1 paziente è deceduto in sala operatoria per impossibilità di disconnettere la CEC. Questo era il paziente con liposarcoma mediastinico con infiltrazione massiva del cuore. Entrambi i pazienti con tumore polmonare sono deceduti a 4 e 10 mesi rispettivamente dall'intervento per progressione a distanza della malattia. Dei 2 pazienti con carcinoma adenoide cistico della carina, 1 non ha presentato recidiva tumorale dopo 30 mesi di follow-up mentre l'altro ha presentato progressione controlaterale della malattia dopo 18 mesi dall'intervento ed è ancora vivo. Dei 2 pazienti con sarcoma, 1 è deceduto dopo 12 mesi dall'intervento per metastasi cerebrali mentre l'altro è vivo dopo 9 anni di follow-up. Il paziente con paraganglioma atriale è vivo dopo 4 anni dall'intervento.

Discussione e Commento

Negli ultimi 20 anni sono stati operati 79 pazienti con circolazione extracorporea durante interventi di chirurgia non cardiovascolare presso la Clinica Universitaria di Navarra. Come si deduce dalla descrizione presentata sopra, erano tutti casi di patologia tumorale avanzata nei quali l'impiego della CEC è stato necessario per poter procedere con il protocollo chirurgico stesso.

La nefrectomia con trombectomia è il trattamento di elezione nei pazienti con tumore renale e trombo in vena cava inferiore⁸. L'estensione del trombo è un punto fondamentale nella pianificazione dell'intervento. Infatti quando il trombo tumorale non raggiunge le vene sopraepatiche si può esporre la vena cava inferiore in tutta la sua lunghezza e realizzare la cavotomia per rimuovere la massa trombotica con sicurezza. Tuttavia, se il trombo supera le vene sopraepatiche il controllo della vena cava diventa più complesso⁹ e i possibili problemi a cui affrontarsi sono la diminuzione del ritorno venoso dopo clampaggio della vena cava con conseguente ipotensione profonda e la emorragia durante la cavotomia per ritorno di sangue dalle vene sopra-renali. Diverse manovre sono state descritte per risolvere queste situazioni come il by-pass veno-veno tra la vena cava distale e l'atrio destro e il clampaggio delle arterie epatiche e vena porta per ridurre il sanguinamento. Tuttavia queste manovre producono ischemia calda del fegato e non sono esenti da complicazioni importanti. La circolazione extracorporea con ipotermia, arresto di circolo ed esanguinotrasfu-

sione permette di ovviare a questi problemi. Pur nonostante è una tecnica molto aggressiva gravata da un tasso di mortalità e morbidità importanti. Ad ogni modo bisogna considerare che circa il 20-35% dei pazienti con tumore renale presenta invasione trombotica della vena renale, che nel 4-10% dei casi il trombo invade anche la vena cava inferiore e che nel 10-25% di questi casi il trombo si estende oltre le vene sopraepatiche¹⁰. Inoltre la presenza di trombo tumorale non è comunque associata a una prognosi peggiore e i pazienti senza metastasi possono avere una sopravvivenza nel tempo simile ai pazienti con lo stesso tipo di tumore però senza invasione vascolare¹¹. Pertanto, per un buon numero di pazienti la resezione chirurgica del tumore e del trombo con circolazione extracorporea costituisce l'opzione chirurgica migliore per mantenere la sopravvivenza. In precedenti studi è stata descritta una mortalità del 12% con un tasso di complicanze maggiori del 6% e di complicanze minori del 16%¹². Nella nostra esperienza la mortalità è stata dell'8% ma con un tasso di complicanze maggiori del 27%. I fattori che condizionano le complicanze maggiori sono evidentemente: la eparinizzazione sistemica necessaria per iniziare la CEC, da cui deriva il rischio di emorragia intra e perioperatoria, e il tempo di arresto circolatorio con ipotermia da cui deriva il rischio di danno cerebrale. Evidentemente una dissezione oculata del tumore addominale insieme con una emostasi accurata da un lato e la coordinazione di tutta la equipe chirurgica possono ridurre la frequenza di questi problemi. Inoltre l'utilizzo di una mini-sternotomia sembra ridurre i tempi chirurgici e la degenza ospedaliera con gli stessi risultati chirurgici e oncologici¹³. Analogamente, l'utilizzo della CEC per la perfusione ipertermica isolata di un arto in caso di tumore con metastasi in transito o localmente avanzato è una tecnica semplice e sicura. La maggioranza dei casi della nostra serie comprendeva pazienti con melanoma con metastasi in transito o "satellitosi". Sebbene la ricorrenza regionale del tumore spesso preceda la comparsa di metastasi si pensa che una terapia locoregionale aggressiva possa aumentare la libertà da malattia e la sopravvivenza¹⁴. In definitiva l'obiettivo ultimo di questo trattamento è ridurre la carica tumorale e contribuire al controllo sintomatico. La stessa amputazione dell'arto affetto produce una guarigione a lungo tempo solo nel 21-33% dei casi¹⁵. Poiché il melanoma è generalmente resistente alla chemioterapia sistemica, si sviluppò l'interesse per una somministrazione regionale ad alte dosi con un circuito di CEC¹⁶. Ad esso si aggiunse l'ipertermia dopo l'osservazione di un effetto sinergistico degli agenti alchilanti con il calore¹⁷. L'associazione di Melphalan e ipertermia ha aumentato il tasso di risposta fino al 80-90% con una percentuale di risposte complete del 25-60%¹⁸. Recentemente l'aggiunta del fattore di necrosi tumorale α (TNF α) ha dimostrato un ulteriore aumento del tasso di risposta completa e della sua durabilità nel tempo¹⁹. Studi immunoistologici hanno infatti confermato

che l'efficacia di questa combinazione è la conseguenza di un doppio effetto terapeutico: il TNF-alpha danneggia e lisa selettivamente le cellule dell'endotelio vascolare tumorale mentre il Melphalan esercita un effetto citotossico per le cellule tumorali.

Nella nostra serie abbiamo osservato che con l'esperienza è possibile ottenere una corretta esclusione dell'estremità e portare pertanto a termine il protocollo con TNF-alpha e Melphalan con una incidenza di effetti collaterali sistemici molto ridotta. Nel nostro studio la perfusione ipertermica selettiva con TNF α e Melphalan ha permesso di salvare l'arto affetto nella grande maggioranza dei casi. Il trattamento ha dimostrato un alto tasso di risposta clinica, anche solo parziale, permettendo di controllare la progressione della neoplasia. Inoltre non abbiamo registrato complicazioni perioperatorie attribuibili alla CEC, quali per esempio il sanguinamento.

L'utilizzo della CEC in chirurgia polmonare si rende necessario fondamentalmente per rimuovere una lesione neoplastica, generalmente un sarcoma, con infiltrazione cardiaca (metastatica o primaria), o con coinvolgimento della trachea o dei grossi bronchi. In questi casi evidentemente la CEC è necessaria per controllare le strutture cardiache o per supplire la ventilazione meccanica quando si opera sulle vie aeree principali. Anche questi sono quindi casi con patologia tumorale avanzata e l'utilizzo della CEC rimane controverso²⁰. I principali inconvenienti in questi casi sono ovviamente il sanguinamento, la disseminazione ematogena del tumore e gli alti costi della procedura. La nostra esperienza in questo campo è molto limitata e comprende una popolazione alquanto eterogenea per patologia, per cui è difficile trarre delle conclusioni. Ad ogni modo crediamo che ogni caso vada valutato singolarmente considerando soprattutto quali strutture cardiovascolari coinvolge il tumore e quanto vasta sarà la resezione chirurgica. Nella nostra serie di fatto solo 1 paziente è deceduto in sala operatoria per l'estensione dell'infiltrazione tumorale nel cuore e nei vasi polmonari che provocò l'impossibilità di disconnettere il paziente dalla CEC. Negli altri casi non abbiamo registrato complicanze maggiori ma solo le complicanze abituali della chirurgia toracica.

Conclusioni

La Circolazione Extracorporea è una tecnica chirurgica che offre molteplici possibilità e che negli ultimi è stata applicata in un gran numero di procedure chirurgiche differenti dagli interventi a cuore aperto. Nella maggioranza dei casi si tratta di patologie tumorali localmente avanzate nei quali la rimozione chirurgica del tumore non si potrebbe perseguire con sicurezza o non si potrebbe realizzare affatto senza l'ausilio della CEC. Ad ogni modo è una tecnica invasiva gravata da un certo tasso di complicazioni ma i risultati a medio e lungo termine sono incoraggianti. Il coinvolgimento e la

coordinazione di tutto il personale (cardiochirurgo, infermiere della CEC, anestesista, oncologo, chirurgo toracico e urologico...) sono la chiave per poter applicare efficacemente una tecnica chirurgica altrimenti gravata da un tasso di complicanze molto gravi.

Riassunto

Negli ultimi anni la Circolazione Extra-Corporea (CEC) ha trovato applicazione in una serie di interventi di specialità chirurgiche diverse dalla cardiocirurgia sfruttando le caratteristiche peculiari di questa tecnica, quali la possibilità di escludere dal circolo il cuore, i grossi vasi e i polmoni, la possibilità di controllare la temperatura del sangue e quindi la temperatura sistemica, la possibilità di controllare l'ossigenazione del sangue e la possibilità di perfondere selettivamente un organo.

In questo articolo presentiamo l'esperienza con l'utilizzo della CEC in interventi di chirurgia non-Cardiaca della Clinica Universitaria di Navarra (Spagna).

Dal 1985 ad oggi è stata utilizzata la CEC in 28 interventi di tumore retroperitoneale con presenza di trombo in vena cava inferiore, in 43 procedure di perfusione ipertermica selettiva di una estremità per tumore e in 8 casi di tumore toracico con invasione dei vasi polmonari o della carina bronchiale.

Dei tumori retroperitoneali, 25 erano tumori renali, 1 tumore di Wilms, 1 rabdiomiosarcoma paratesticolare e 1 feocromocitoma. In tutti i casi era presente un trombo in vena renale che si estendeva in vena cava inferiore raggiungendo le vene sopra-epatiche o l'atrio destro. In questi casi si rende necessario l'utilizzo della CEC per ridurre la temperatura fino a 14°C, realizzare la esanguinazione del paziente, arrestare il circolo e infine realizzare la cavotomia inferiore e la atriotomia destra e poter quindi estrarre il trombo venoso nella sua completezza.

Dei tumori della estremità, in 25 casi si trattava di un melanoma con metastasi in transito, 17 di sarcoma localmente avanzato o ricorrente e 1 caso (2%) di carcinoma delle cellule di Merkel. In tutti i casi il tumore si localizzava in una estremità inferiore. In questi casi la CEC permette di perfondere selettivamente l'estremità a una temperatura di 40°C con alte dosi di TNF alpha umano ricombinante e Melphalan che non potrebbero essere somministrati a livello sistemico.

Infine, 8 pazienti con tumore toracico sono stati operati con CEC. In 2 casi si trattava di tumore polmonare con infiltrazione delle vene polmonari, 2 casi di metastasi di sarcoma con infiltrazione atriale, 2 casi di carcinoma adenoide cistico della carina, 1 paraganglioma della carina con infiltrazione atriale e 1 liposarcoma mediastinico. In questi casi si è resa necessaria l'utilizzo della CEC per poter controllare le strutture cardiache o per ossigenare il paziente mentre si lavorava sulle vie aeree principali.

Dei 28 pazienti urologici, la mortalità operatoria è stata del 7% (2 casi). Il 28% dei pazienti (n=8) ha presentato una complicanza maggiore. In 39 pazienti (90%) dei 43 con tumore di un arto è stato possibile completare il protocollo con TNF- α e Melphalan. Nessuno paziente è deceduto all'intervento né nel periodo perioperatorio. L'81% dei pazienti non presentò nel periodo post-operatorio alcuna tossicità dovuta al TNF α e al Melphalan mentre il 7% presentò una tossicità locale. Degli 8 pazienti con tumore toracico, 1 paziente è deceduto in sala operatoria per impossibilità di disconnettere la CEC.

La nefrectomia con trombectomia è il trattamento di elezione nei pazienti con tumore renale e trombo in vena cava inferiore. La circolazione extracorporea si rende necessaria per poter realizzare la cavotomia e rimuovere il trombo ma rimane una tecnica molto aggressiva con un tasso di complicazioni importante. Pur nonostante per un buon numero di pazienti questa è la tecnica migliore per la sopravvivenza. L'utilizzo della CEC per la perfusione ipertermica isolata di un arto con TNF- α e Melphalan in caso di tumore con metastasi in transito o localmente avanzato è una tecnica semplice e sicura che ha permesso di salvare l'arto affetto nella grande maggioranza dei casi. Il trattamento ha dimostrato un alto tasso di risposta clinica, anche solo parziale, permettendo di controllare la progressione della neoplasia con una incidenza di complicazioni molto bassa. L'utilizzo della CEC in chirurgia polmonare si rende necessario fondamentalmente per rimuovere una lesione neoplastica con infiltrazione cardiaca o con coinvolgimento della trachea o dei grossi bronchi. In questi casi con patologia tumorale avanzata l'utilizzo della CEC rimane controverso. I principali inconvenienti in questi casi sono ovviamente il sanguinamento, la disseminazione ematogena del tumore e gli alti costi della procedura.

In conclusione, nella nostra esperienza la CEC in chirurgia non cardiaca è stata utilizzata fondamentalmente in casi di patologia tumorale localmente avanzata. È una tecnica invasiva gravata da un certo tasso di complicazioni ma i risultati a medio e lungo termine sono incoraggianti. Il coinvolgimento e la coordinazione di tutto il personale sanitario della sala operatoria sono la chiave per poter applicare efficacemente questa tecnica.

Bibliografia

- 1) Schwarz B, Mair P, Margreiter J, et al.: *Experience with percutaneous venoarterial cardiopulmonary bypass for emergency circulatory support*. Crit Care Med, 2003; (3):758-64.
- 2) Reng M, Philipp A, Kaiser M, et al.: *Pumpless extra corporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome*. Lancet, 2000; 356:219-220.
- 3) Eggermont AMM, Vilt JHW, ten Hagen TLM: *Current use of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies*. Lancet Oncol, 2003; 4:429-37.
- 4) Aeberth H, Brawansky A, Philipp A, et al.: *Deep hypothermia and circulatory arrest for surgery of complex intracranial aneurysms*. Eur J Cardiothorac urg, 1998; 13:223-9.
- 5) Rioja Zuazu J, Rodriguez-Rubio Cortadellas FI, Zudaire Bergera JJ, et al.: *Cirugia con circulacion extracorporea e hipotermia en tumores con extension a vena cava: 20 anos de experiencia de la Clinica Universitaria de Navarra*. Actas Urol Esp, 2008; 32(4):396-405.
- 6) Kroon BB: *Regional perfusion in melanoma of the limbs: Accomplishments, unsolved problems, and future*. Eur J Surg Oncol, 1988; (14):101-110.
- 7) 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(10):905-10.
- 8) Kaplan S, Ekici S, Dogan R, et al.: *Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus*. Am J Surg, 2002; 183(3):292-99.
- 9) Vaidya A, Ciancio G, Soloway M.: *Surgical techniques for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava*. J Urol, 2003; 169(2):435-44.
- 10) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al.: *Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases*. Cancer, 1971; 28(5):1165-177.
- 11) Bastian PJ, Haferkamp A, Akbarov I, et al.: *Surgical outcome following radical nephrectomy in cases with inferior vena cava tumour thrombus extension*. Eur J Surg Oncol, 2005; 31(4):420-23.
- 12) Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, et al.: *Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: Clinicopathological features, surgical techniques and outcomes*. J Urol, 2005; 173(6):1897-902.
- 13) Wotkowicz C, Libertino JA, Sorcini A, et al.: *Management of renal cell carcinoma and atrial thrombus: Minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest*. BJU Int, 2006; 98(2):289-97.
- 14) Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, et al.: *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, 2004; 22:4196-201.
- 15) Jaques DP, Coit DG, Brennan MF: *Major amputation for advanced malignant melanoma*. Surg Gynecol Obstet, 1989; 169:1-6.
- 16) Creech O, Krentz ET, Ryan RF, et al.: *Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit*. Ann Surg, 1958; (148):616-32.
- 17) Stehlin JS jr.: *Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities*. Surg Gynecol Obstet, 1969; (129):305-08.
- 18) Skene AJ, Bulman AS, Williams TR, et al.: *Hyperthermic isolated perfusion with Melphalan in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb*. Br J Surg, 1990; (77):765-67.
- 19) Fraker DL, Alexander HR, Ross M, et al.: *A phase III trial of isolated limb perfusion for extremity melanoma comparing melphalan alone versus melphalan plus tumour necrosis factor (TNF- α) plus interferon-gamma (IFN)*. Ann Surg Onc, 2002; (9):S8.
- 20) Kawahito S, Kitahata H, Kitahata T, et al.: *Non-cardiac surgery applications of extracorporeal circulation*. J Med Invest, 2007; 54:200-10.

