



Метод изолированной перфузии конечности в лечении саркомы мягких тканей: эволюция, характеристики, перспективы применения

Н.С. Петроченко¹, Д.А. Буров¹, А.Е. Маникайло², Б.Ю. Бохян¹, Т.К. Харатишвили¹, Д.В. Мартынков¹, З.Ю. Кумехов³, Н.В. Баткаева⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

³ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФНМО МИ Российского университета дружбы народов; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Петроченко Николай Сергеевич petrochenko_nikolay@rambler.ru

В работе проведен анализ данных литературы об этапах развития метода изолированной перфузии конечностей (ИПК) в лечении сарком мягких тканей (СМТ), его клинической эффективности и безопасности. Рассмотрены исторические аспекты внедрения метода в клиническую практику. Отмечено, что уже более двух десятилетий метод применяется при местно-распространенных саркомах конечностей, унифокальных опухолях с локализацией в сосудисто-нервном пучке с инвазией в пучок или в кость, рецидивах опухоли в ранее облученных участках без возможности радикальной резекции. Описаны техника выполнения метода, лекарственные средства (мелфалан и фактор некроза опухоли α) и режимы их применения.

Отмечено, что системная токсичность при проведении ИПК прямо ассоциирована с объемом препарата, поступающего в системную циркуляцию, как правило, величина этого показателя составляет менее 3–4 %. Освещены дискуссионные вопросы критериев эффективности лечения СМТ, указано, что в качестве основного результата при проведении ИПК большинством авторов используется критерий частоты спасения конечностей, величина его составляет от 72 до 96 %. Выживаемость без признаков локальных рецидивов в течение 5 лет после ИПК с применением мелфалана/фактора некроза опухоли α и выполнением резекции опухоли составляет от 73 до 87 %.

Сформулированы задачи совершенствования ИПК, в том числе обоснована необходимость поиска схем комбинированного лечения, локальной и системной терапии у пациентов, которым выполняется это лечение. Перспективными направлениями представляются совершенствование инструментов прогнозирования и создание инновационных препаратов, которые могут быть использованы при ИПК, что будет способствовать более высокой клинической эффективности и безопасности метода в лечении СМТ.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, метод регионарной перфузии, изолированная перфузия конечностей, мелфалан, фактор некроза опухоли, клиническая эффективность, безопасность

Для цитирования: Петроченко Н.С., Буров Д.А., Маникайло А.Е. и др. Метод изолированной перфузии конечности в лечении саркомы мягких тканей: эволюция, характеристики, перспективы применения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(4):40–7.

ISOLATED LIMB PERFUSION IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMA: EVOLUTION, CHARACTERISTICS, PROSPECTS OF APPLICATION

N.S. Petrochenko¹, D.A. Burov¹, A.E. Manikaylo², B.Yu. Bokhyan¹, T.K. Kharatishvili¹, D.V. Martynkov¹, Z.Yu. Khumekhov³, N.V. Batkaeva⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegetskaya St., Moscow 127473, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Medical Institute of the RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Petrochenko Nikolay Sergeevich petrochenko_nikolay@rambler.ru

It performed the analysis of literature data on development of isolated limb perfusion (ILP) in the treatment of soft tissue sarcomas (STS), its clinical efficacy and safety. The historical aspects of the method introduction into clinical practice are considered. It is noted that for more than two decades the method has been used for locally advanced limb sarcomas, unifocal tumors localized in the neurovascular bundle with invasion into the bundle or bone, tumor recurrence in previously irradiated areas without the possibility of radical resection. The technique of performing the method, drugs (melphalan and tumor necrosis factor- α) and their modes of application are described.

It was noted that systemic toxicity during ILP is directly associated with the volume of the drug entering the systemic circulation, as a rule, the value of this indicator is less than 3–4 %. Discussion issues of the criteria for the effectiveness of STS treatment are considered, it is indicated that the main result of ILP is used by most authors the criterion of the extremity rescue frequency, its value ranges from 72 to 96 %. Survival without signs of local recurrence within 5 years after ILP with melphalan/tumor necrosis factor- α and tumor resection is from 73 to 87 %.

The tasks of improving ILP are described, including the need to search for combined treatment regimens for local and systemic therapy in patients who undergo this treatment. Promising directions are the improvement of forecasting tools and the creation of innovative drugs that can be used in ILP, which will contribute to a higher clinical efficacy and safety of the method in the treatment of STS.

Key words: soft tissue sarcoma, regional perfusion method, isolated limb perfusion, melphalan, tumor necrosis factor, clinical efficacy, safety

For citation: Petrochenko N.S., Burov D.A., Manikailo A.E. et al. Isolated limb perfusion in the treatment of soft tissue sarcoma: evolution, characteristics, prospects of application. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(4):40–7. (In Russ.).

Введение

Доля сарком мягких тканей (СМТ) составляет 1 % в структуре злокачественных новообразований у взрослых. Это гетерогенная группа опухолей, включающая более 50 гистологических подтипов с различными биологическими и молекулярными характеристиками, что, в свою очередь, обуславливает вариабельность ответа этих опухолей на применение различных методов лечения [1, 2]. Образование сарком может происходить в любой части тела, однако в абсолютном большинстве случаев (60 %) эти опухоли выявляются в конечностях, 6–10 % из них относятся к местно-распространенным [3, 4].

Многoletний опыт хирургического лечения СМТ путем выполнения ампутации не выявил существенного увеличения общей выживаемости данной категории пациентов, в связи с чем именно консервативное лечение рассматривается в качестве приоритетного подхода к терапии этого вида опухолей [1, 4].

С целью повышения эффективности местного контроля и увеличения общей выживаемости рассматривается также применение комбинированного лечения СМТ, в рамках которого проводятся неoadъювантная лучевая терапия (ЛТ) и/или химиотерапия (ХТ). Перед выполнением щадящей резекции конечностей при местно-распространенной опухоли необходимо уменьшение размеров опухоли. С этой целью применяется изолированная перфузия конечностей (ИПК) мелфаланом и фактором некроза опухоли α (ФНО- α). Начало применению такого подхода было положено в 1996 г., когда в результате многоцентрового исследования были получены данные о частоте сохранения конечности на уровне 82 % и аналогичном уровне общего ответа (82 %) пациентов с СМТ при данном методе лечения [5].

С момента официального одобрения регуляторными инстанциями ФНО- α для ИПК при лечении СМТ прошло более 20 лет. Несмотря на активное совершенствование процедуры в техническом плане, с начала 1990-х годов не было достигнуто значительного прогресса в отношении эффективности применения альтернативных схем с использованием других препаратов при выполнении ИПК. При этом технические детали протоколов выполнения процедуры различаются в разных медицинских центрах, отсутствует четкая стандартизация метода. В связи с этим актуальным представляется совершенствование используемых протоколов ИПК на базе оценки данных об исходах применения метода в лечении СМТ. Результаты такого рода исследований позволят обосновать рекомендации по проведению ИПК у данной категории пациентов и оценить перспективы дальнейшего применения метода у больных СМТ.

Цель настоящей работы – анализ данных литературы об этапах развития метода ИПК в лечении СМТ, его клинической эффективности и безопасности.

В 1958 г. О. Creech и соавт. предложили модель изоляции конечности с использованием аппарата искусственного кровообращения с оксигенируемой экстракорпоральной системой. В ходе реализации такого подхода авторы подвергали опухоли воздействию доз препаратов, в 20–25 раз превышающих уровни, используемые при проведении системной терапии саркомы [6]. Работы авторов были основаны на результатах ранее проведенных исследований по внутриартериальному введению производных бис- β -хлорэтиламина с осуществлением венозной окклюзии, в которых наблюдалось снижение системных эффектов вводимых препаратов [7].

Первоначальный опыт О. Creech был успешным, что позволило авторам предложить выполнение перфузии

с использованием мелфалана для лечения меланомы. Однако результаты лечения пациентов с саркомой были неутешительными, оценка возможности применения других препаратов также не выявила какого-либо существенного улучшения исходов терапии.

В 1992 г. F.J. Lejeune и соавт. впервые применили ФНО- α в Институте Жюля Борде в Брюсселе, это исследование рассматривается в качестве момента «перезапуска» истории применения ИПК в лечении СМТ [8]. Вскоре после их публикации было проведено первое многоцентровое исследование, в котором сообщалось о выдающихся результатах: полный ответ наблюдался у 29 %, частичный ответ – у 53 % пациентов, при средней длительности наблюдения 2 года. Кроме того, на примере когорты из 186 пациентов с 20 различными гистологическими типами саркомы сообщалось об уровне сохранения конечностей 82 %, при этом наблюдались проявления региональной и системной токсичности от легкой до умеренной [1, 4].

После одобрения ФНО- α Европейским агентством по оценке лекарственных средств (ЛС) в ноябре 1998 г. различные исследовательские центры начали применять эту схему лечения, в том числе у пациентов с СМТ. Показания к процедуре были описаны А. Eggermont и в настоящее время не претерпели существенных изменений:

- местно-распространенные саркомы, определяемые как многоочаговые первичные опухоли или множественные рецидивирующие опухоли конечностей;
- унифокальные опухоли с локализацией в сосудисто-нервном пучке или инвазией в него и/или в кость;
- рецидивы опухоли в ранее облученных участках без возможности радикальной резекции (резекция с захватом края здоровой ткани) на основании данных обследования с применением компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии [5].

В целом большинством специалистов было признано, что ИПК может рассматриваться в качестве эффективного метода, позволяющего в дальнейшем выполнять щадящие процедуры в отношении конечности, пораженной опухолью.

Техника проведения процедуры

На нижней конечности процедура может выполняться на 4 уровнях (подвздошный, уровень верхней части бедра/пахы, бедренно-подколенный, подколенный), на верхней конечности – на 2 уровнях (подмышечный, плечевой), в зависимости от локализации и степени распространения заболевания.

Процедура проводится под общей анестезией. После рассечения соответствующих артерии и вены, а также лигирования коллатеральных сосудов выполняется общая гепаринизация. После того как конечность изолирована от системного кровообращения, соответствующие артерию и вену канюлируют катетерами 8–16 Fr (в зависимости от калибра сосудов), которые связаны с системой

экстракорпорального кровообращения. Температуру измеряют с помощью специальных датчиков, установленных в подкожной клетчатке и мышцах. В ряде центров конечность оборачивают в теплое одеяло [9].

Утечку препаратов в системный кровоток контролируют, как правило, с помощью радиоактивных изотопов. После достижения желаемого уровня гипертермии в артериальную инфузию добавляют цитостатические агенты, при этом должна обеспечиваться безопасность – отсутствие утечки препаратов в системный кровоток. Корректировка скорости потока и артериального давления пациента, а также адекватная изоляция конечности обеспечивают оптимальное выполнение процедуры. После выполнения перфузии конечности осуществляют вымывание химиотерапевтических препаратов, затем производят восстановление целостности сосудов, при необходимости вводят антагонисты гепарина [10].

Препараты для ИПК, режимы применения

Эффективность локальной ХТ обусловлена возможностью вводить в ткань опухоли высокие дозы соответствующих ЛС, избегая их токсического действия на жизненно важные органы, а также улучшением доставки препаратов вследствие исключения влияния на их уровни печеночного метаболизма и почечного клиренса.

Комбинация мелфалана и ФНО- α в настоящее время является стандартной в лечении СМТ в рамках выполнения ИПК. Изучение возможностей применения других агентов при этой процедуре показало ограниченный ответ на их введение и более высокую токсичность по сравнению с комбинацией мелфалана и ФНО- α . В 2016 г. М. Rastrelli и соавт. опубликовали результаты применения ИПК с использованием различных препаратов в течение 24 лет в Институте онкологии Венето. Авторы выделили 3 временных периода, в каждом из которых предпринимались попытки применения определенных ЛС или их комбинаций: с 1989 по 1998 г. стандартным препаратом был доксорубин; с 1999 по 2003 г. – ФНО- α и доксорубин; с 2004 г. используется комбинация ФНО- α и мелфалана. В упомянутом исследовании был показан менее токсичный профиль последней комбинации [11]. Подобная, направленная на поиск лучшего ответа при минимальной токсичности, эволюция ЛС, используемых при выполнении ИПК, была отмечена специалистами большинства онкологических центров. Еще ранее, в 2011 г., другое исследование подтвердило более высокую токсичность метода, связанную с применением доксорубина (в 45 % случаев – проявления токсичности III степени, в 58 % случаев – IV степени) [12].

Другими агентами, которые использовали до одобрения ФНО- α , были хлорэтиламины, актиномицин D и цисплатин; эти ЛС применяли либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с мелфаланом. С 1993 по 2006 г. предпринимались попытки использования интерферона γ в сочетании с мелфаланом и ФНО- α при выполнении ИПК, однако по их результатам не было установлено увеличения уровня ответа на лечение или общей выживаемости [13].

Мелфалан является алкилирующим агентом, относительно неэффективным при системном применении вследствие его дозозависимых системных эффектов. Препарат вызывает повреждение клеток путем алкилирования нуклеиновых оснований ДНК и образования сшивок между различными участками ДНК [14]. Мелфалан эффективен при местном введении благодаря короткому периоду полувыведения, ограниченной специфичности в отношении клеточного цикла, низкой токсичности в отношении эндотелия сосудов и мягких тканей, а также поскольку для него характерна линейная зависимость «доза – ответ» в отношении проявлений цитотоксичности. При лечении меланомы было показано, что график ответа на местное применение мелфалана имеет тенденцию к плато при уровне дозы 25 мкг/мл [15].

Исторически выбор дозы был основан на массе тела, при этом не принимались во внимание изменения размеров пораженной конечности. Однако подобный метод больше не используется, в настоящее время предпочтительным является расчет доз на основе объема конечности с целью снижения риска местной токсичности. Целевая доза составляет 10 и 13 мг/л для нижней и верхней конечности соответственно. Несколько более высокие дозы мелфалана используются при проведении ИПК верхней конечности в связи с меньшей концентрацией препарата при небольших объемах перфузии [16].

Добавление в перфузат ФНО- α плейотропного цитокина, одной из мишеней которого является эндотелий сосудов опухоли, приводит к увеличению поглощения мелфалана опухолью в 4–6 раз [17]. E. Pennacchioli и соавт. (2007) сообщили об использовании фиксированной дозы 50 мг для верхней конечности и 100 мг – для нижней конечности [18]. Избирательность эффекта ФНО- α была показана на основании данных магнитно-резонансной спектроскопии, при которой полное «выключение» метаболизма опухоли происходит через 16 ч после введения препарата [19]. Результаты позитронно-эмиссионной томографии до и после перфузии также позволили выявить быстрое исчезновение зон гиперметаболизма в опухоли, наличие которых связано с гипертрофикацией ткани новообразования [8]. На гистопатологическом уровне наблюдаются агрегация тромбоцитов, эритростаз и разрушение эндотелия сосудов. Эти морфологические изменения приводят к увеличению проницаемости сосудов, что облегчает поглощение мелфалана опухолевыми клетками [20]. Изначально ФНО- α использовали в дозе 4 мг для нижней и 3 мг для верхней конечности, достаточно долго эти дозы оставались неизменными, поскольку в первоначальных исследованиях для них была продемонстрирована высокая частота ответов при приемлемой токсичности. Однако в 2005 г. S. Bonvalot и соавт. провели рандомизированное исследование II фазы, по результатам которого было проведено сравнение четырех доз ФНО- α (0,5; 1; 2 и 3–4 мг) при выполнении ИПК. В этой работе была доказана эффективность используемых схем перфузии

при более низких дозах (по сравнению с ранее опубликованными исследованиями), что подтверждалось уровнями показателей общих ответов и частоты сохранения конечностей. Также авторы сообщили об отсутствии системной токсичности ФНО- α в группе пациентов, у которых применяли низкие дозы препарата. Более того, было показано, что сдвиг в сторону использования более низких доз позволяет проводить послеоперационное наблюдение в хирургическом отделении без обязательного перевода пациентов в отделение интенсивной терапии [21]. Описанные выше результаты были одобрены, и в настоящее время большинство центров выступают за проведение ИПК с использованием низких доз ФНО- α , – на уровне 1 мг.

Известно, что гипертермия повышает эффективность действия алкилирующих агентов, особенно при температуре выше 41 °C. На основании свидетельств о синергическом цитотоксическом эффекте гипертермии в исследованиях *in vitro* R. Cavaliere первым использовал гипертермию в сочетании с местной перфузией мелфаланом в конце 1960-х годов [22]. В клинической практике гипертермия приводит к сильным проявлениям токсичности с развитием тяжелых некрозов тканей и необходимостью выполнения ампутаций. В контексте выполнения ИПК нормотермия определяется как 37–38 °C, умеренная гипертермия – 39–40 °C, пограничная истинная гипертермия – 40–41 °C, истинная гипертермия – на уровне 41–43 °C [23]. Из-за повышенной токсичности, непосредственно связанной с гипертермией, в настоящее время предпочтительным является баланс между эффективностью и токсичностью, поэтому, как правило, целевая температура составляет от 38 до 40 °C.

Увеличение распространенности ожирения в современной популяции осложнило подход к подбору требуемой дозы при проведении системной ХТ, в связи с этим были предложены альтернативные модели для выбора дозировки [24]. Это в полной мере относится к ИПК в отношении достижения адекватного терапевтического эффекта и низкой токсичности при реализации этой процедуры. Как было указано выше, доза мелфалана первоначально рассчитывалась на основе массы тела. J. Wieberdink и соавт. (1982) было предложено определение дозы препарата в зависимости от объема конечности, в настоящее время это наиболее часто используемый метод расчета дозы препарата [25].

Верхние и нижние конечности имеют различный объем в зависимости от ряда таких факторов, как возраст, масса тела и телосложение. Измерение объема конечности может осуществляться путем оценки объема вытеснения воды, измерения окружности с помощью объемной КТ либо на основании показателей, которые зависят от массы тела и роста пациента. В работе L. Podleska и соавт. (2014) была выполнена оценка точности измерения окружности конечности по сравнению с измерением объема при КТ, показано, что различия между результатами не более 5 %. Метод является легковоспроизводимым, экономически

доступным и может быть использован у иммобилизованных или лежачих пациентов [26]. D. Cecchin и соавт. (2016) было разработано программное обеспечение для обработки изображений, полученных при позитронно-эмиссионной и КТ, с целью расчета объема конечности. Авторами выявлены различия на уровне 2,4 % по сравнению с применением метода оценки окружности конечности [27].

Первоначально при проведении ИПК с использованием комбинации мелфалана и ФНО- α длительность перфузии составляла 90 мин. Впоследствии было продемонстрировано, что мелфалан поглощается тканями в основном в течение первых 30 мин, по истечении этого времени его эффект существенно уменьшается. На основании фармакокинетического профиля препарата было установлено, что минимальное время эффективной перфузии составляет 30 мин, более короткие процедуры характеризуются меньшей эффективностью [28].

В 2011 г. M.L. Hoven-Gondrie и соавт. сообщили об эквивалентных результатах для более коротких промежутков перфузии в отношении общего ответа, частоты сохранения конечности и качества оперативного лечения опухоли. Протокол, предложенный авторами, выполнялся в течение 60 мин, мелфалан добавляли к перфузии через 15 мин после начала введения ФНО- α , перфузия прекращалась через 45 мин [29].

В дальнейшем 60-минутная перфузия стала обычной процедурой, которая применяется в большинстве медицинских центров соответствующего профиля.

Безопасность метода

Системная токсичность при проведении ИПК прямо ассоциирована с объемом препарата, поступающего в системную циркуляцию, как правило, величина этого показателя составляет менее 3–4 % [30]. Токсичность оценивается по системе Всемирной организации здравоохранения от 0 до 4 [31]. Установлено, что при проведении этой процедуры примерно у 3 % пациентов отмечается развитие гипотонии [16].

В настоящее время в большинстве медицинских учреждений специалисты стремятся максимально снизить объем и скорость утечки препарата, а также проводят процедуру вымывания для снижения попадания ФНО- α в системный кровоток после восстановления кровообращения конечности, тем самым уменьшая риск развития системной токсичности. Сосудистые осложнения, такие как глубокая венозная тромбоземболия, отмечаются у 1,7–10 % пациентов. В то же время риск, связанный с выполнением этой процедуры, рассчитать достаточно сложно, поскольку его уровень также может зависеть от наличия сопутствующих заболеваний у пациента [1, 10, 32].

Локальная токсичность подразделяется на острую (сразу после проведения процедуры, до 3 мес) и хроническую (свыше 3 мес). В разных исследованиях показано, что уровень острой токсичности варьирует от 0 до 92 %, степень – от I до III, большинство случаев приходится на II степень, частота нежелательных явлений IV степени составляет от 1 до 7 %, V степени – от 0,5 до 2 % [33].

В нескольких исследованиях сообщается о долгосрочной токсичности, которая представлена преимущественно явлениями отека, ригидности, функциональных нарушений и мышечной атрофией [17, 26, 29].

Оценка ответа на лечение и исхода заболевания

Известно, что выраженность ответа на неoadьювантное лечение является важнейшим прогностическим фактором при лечении ряда опухолей, в том числе при остеосаркоме. В то же время в отношении СМТ остается ряд нерешенных вопросов. Считают, что «классическим» гистологическим изменением в ткани опухоли, которое наблюдается после проведения ИПК, является диффузный коагуляционный некроз с окружающей фиброзной тканью и очаговой грануляционной тканью [10].

В ряде исследований в качестве выраженного критерия эффекта рассматривалась доля некроза тканей с порогом ≥ 90 %. Тем не менее этот подход имеет ограниченную ценность, так как признаки некроза в ткани СМТ нередко выявляются и до проведения лечения, в связи с чем сложно дифференцировать, является ли некроз ответной реакцией на проводимую процедуру. Кроме того, показано, что выраженность некроза не коррелирует с развитием местных рецидивов или уровнем общей выживаемости пациентов [34].

Оценка размеров опухоли в качестве критерия ответа на лечение также не может использоваться, поскольку в ряде случаев такие изменения, как кистозная дегенерация, некроз или кровоизлияние, могут привести к увеличению размеров опухоли на фоне ее реакции на лечение [35]. Критерии оценки ответа, используемые применительно к солидным опухолям (RECIST), также не подходят для оценки ответа на ИПК, поскольку не отражают изменения, происходящие в тканях.

Исследования по поиску критериев, учитывающих не только морфологию, но и реакцию опухоли, позволили предложить использование критериев Choi в качестве простого и воспроизводимого способа измерения ответа на основе размеров и плотности опухоли, оцененных с помощью КТ [36]. Однако критерии Choi не оценивались в когорте пациентов, которым проводилась ИПК, их эффективность в этой группе не доказана. В 2016 г. Европейская организация по исследованиям и лечению опухолей мягких тканей и саркомы костей (EORTC – STBSG) предложила оценку ответа по 5 различным категориям на основе процента окрашиваемых клеток. M. Stevenson и соавт. (2018) оценили этот показатель ответа по результатам наблюдения когорты пациентов, перенесших ИПК. Была оценена воспроизводимость данных критериев с точки зрения местного рецидива и общей выживаемости. Однако ассоциации между реакцией опухоли на лечение и уровнями безрецидивной и общей выживаемости установлено не было [37].

В качестве основного зафиксированного результата в большинстве выборок пациентов, которым проводилась

ИПК, использовался критерий частоты сохранения конечностей. В настоящее время сообщают о степени сохранности конечностей, которая варьирует от 72 до 96 %. В 3 систематических обзорах приводятся общие показатели ответа на уровне 72–82,5 %, при этом в 22–31 % случаев наблюдается полный ответ, в 45,8–53,5 % случаев – частичный ответ [38, 39].

По результатам систематического обзора A. Bhangu и соавт. (2013) у 27 % пациентов с СМТ был отмечен местный рецидив после наблюдения в течение 14–31 мес. Медиана общей выживаемости больных составила 12–49 мес. Результаты трех включенных исследований продемонстрировали 5-летнюю болезнеспецифическую выживаемость в диапазоне от 47 до 56 %, общая длительность безрецидивного периода составила от 36 до 74 мес [40]. Выживаемость без признаков локальных рецидивов в течение 5 лет после ИПК с применением мелфалана/ФНО- α и резекции опухоли варьировала от 73 до 87 % [41].

Возможности комбинации с ЛТ

В настоящее время важность ЛТ в отношении лечения большинства СМТ не подвергается сомнению, тогда как ее эффективность в качестве дополнительного метода лечения к ИПК требует уточнения. Применение обоих методов может приводить к функциональным нарушениям и нетрудоспособности пациентов [42]. J. Seinen и соавт. (2018) продемонстрировали риск переломов на уровне 12 и 15 % соответственно через 5 и 10 лет у пациентов, получавших подобное комбинированное лечение. В когорте пациентов с опухолями, расположенными в области бедра и колена, которым выполнялись периостальные разрезы и проводилась ЛТ, величина этого риска достигала 50 % [43].

Недавнее ретроспективное сравнение «согласованных» когорт больных, которым проводилось хирургическое лечение и ИПК, с пациентами, которым проводилось хирургическое лечение и ЛТ, продемонстрировало низкие онкологические результаты. Не было обнаружено существенных различий по частоте осложнений при использовании различных подходов к лечению [42].

По результатам ретроспективного исследования J. P. Deroose и соавт. (2011) была определена группа пациентов с первичными унифокальными опухолями с хорошим гистологическим ответом (>50 % некроза) и отрицательными хирургическими краями, у которых не было выявлено повышения эффективности лечения при добавлении к нему ЛТ [41]. С другой стороны, специалисты группы Groningen рекомендуют использовать лучевое воздействие даже после выполнения радикальной резекции, что, по мнению авторов, позволяет достигнуть местного контроля опухоли на уровне 96 % по сравнению с 56 % без применения ЛТ [44]. В целом следует отметить, что на сегодняшний день необходимость проведения адъювантной ЛТ после ИПК не определена, что подтверждает важность дальнейших исследований.

Заключение

Изолированная перфузия конечностей – процедура, развитие и совершенствование которой происходило в течение десятилетий, при этом токсичность метода снижалась, тогда как эффективность сохранялась. В настоящее время метод применяется специалистами многих онкологических центров по всему миру, позволяя избегать выполнения калечащих операций. Успехи использования этой процедуры в качестве метода, способствующего улучшению местного контроля опухоли и сохранению конечности, позволяют многим авторам рассматривать этот подход в качестве эффективной и в ряде случаев предпочтительной стратегии лечения СМТ.

Одна из будущих задач совершенствования ИПК будет заключаться в точной идентификации целевой группы пациентов. Учитывая гистологическую гетерогенность сарком и различные ответы на лечение, дальнейшим шагом должно стать изучение реакции гистотипа опухоли на различные стратегии лечения: ХТ, ЛТ или ИПК. Имеются сообщения о различной эффективности применения этого метода в отношении патоморфоза опухоли и в зависимости от ее гистологических характеристик. Так, по данным E. Huis in 't Veld и соавт. (2017), эффективность ИПК в отношении местно-распространенной ангиосаркомы составляет 59 % полных ответов и 25 % частичных ответов [45]. H. G. Smith и соавт. (2018) продемонстрировали высокую эффективность метода при ангиосаркоме, синовиальной саркоме и прозрачной клеточной саркоме, в то же время для недифференцированной плеоморфной саркомы (UPS) эффективность ответа была невысока [46].

Следует отметить, что даже в тех случаях, когда частота ответа и местный контроль опухоли после выполнения ИПК достаточно высоки, примерно у половины пациентов развивается системное заболевание. Повышенный уровень частоты отдаленных рецидивов свидетельствует о необходимости поиска схем комбинированного лечения – локальной и системной терапии, поскольку у большинства пациентов, подвергнутых процедуре ИПК, имеются опухоли высокого риска. Возможно, с появлением более эффективных препаратов точные показания к ИПК будут сужены.

Другая область, представляющая большой интерес, – использование ИПК в качестве системы доставки ЛС в рамках применения новых методов лечения новообразований. В этом аспекте можно рассматривать онколитическую виротерапию, которая приводит к лизису опухоли с последующим высвобождением ассоциированных с опухолью антигенов, которые могут стимулировать специфический для опухоли иммунный ответ. Кроме того, перспективным является совершенствование инструментов прогнозирования, а также создание инновационных препаратов, которые могут быть использованы при ИПК, что будет способствовать более высокой эффективности и безопасности метода в лечении СМТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Teras J., Mägi A., Teras M. et al. Soft Tissue Cancer Management: Isolated Limb Infusion for Sarcoma. *Visc Med* 2019;35(6):373–9. DOI: 10.1159/000495888.
2. Hohenberger P., Wysocki W.M. Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? *Oncologist* 2008;13:175–86. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0165.
3. Jiménez Herevia A.E., Tavares de la Paz L.A., Hinojosa Ugarte D., Nieves Condo J. Isolated Limb Perfusion on Nonmelanoma Skin Cancer for Limb Salvage: A Series of Four Cases. *Cureus* 2020;12(8):e9998. DOI: 10.7759/cureus.9998.
4. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305–15. DOI: 10.1097/0000658-198209000-00009.
5. Eggermont A.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M. 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;224:756–64. DOI: 10.1097/0000658-199612000-00011.
6. Creech O., Krementz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148:616–32. DOI: 10.1097/0000658-195810000-00009.
7. Klopp C.T., Alford T.C., Bateman J. et al. Fractionated intra-arterial cancer; chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann Surg* 1950;132:811–32. DOI: 10.1097/0000658-195010000-00018.
8. Lejeune F.J., Kroon B.B., Di Filippo F. et al. Isolated limb perfusion: the European experience. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:821–32.
9. Gruenewald J., Schaarschmidt B., Demircioglu A. et al. 18F-FDG PET/MRI for Therapy Response Assessment of Isolated Limb Perfusion in Patients with Soft-Tissue Sarcomas. *J Nucl Med* 2019;60(11):1537–42. DOI: 10.2967/jnumed.119.226761.
10. Martin-Tellez K.S., van Houdt W.J., van Coevorden F. et al. Isolated limb perfusion for soft tissue sarcoma: Current practices and future directions. A survey of experts and a review of literature. *Cancer Treat Rev* 2020;88:102058. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102058.
11. Rastrelli M., Campana L.G., Valpione S. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced limb soft tissue sarcoma: a 24-year single-centre experience. *Int J Hyperthermia* 2016;32:165–72. DOI: 10.3109/02656736.2015.1101170.
12. Wray C.J., Benjamin R.S., Hunt K.K. et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma: results of 2 single-institution phase 2 trials. *Cancer* 2011;117:3235–41. DOI: 10.1002/cncr.25850.
13. Seinen J.M., Hoekstra H.J. Isolated limb perfusion of soft tissue sarcomas: a comprehensive review of literature. *Cancer Treat Rev* 2013;39:569–77. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.10.005.
14. Hansson J., Lewensohn R., Ringborg U., Nilsson B. Formation and removal of DNA cross-links induced by melphalan and nitrogen mustard in relation to drug-induced cytotoxicity in human melanoma cells. *Cancer Res* 1987;47:2631–7.
15. Roberts M.S., Wu Z.Y., Siebert G.A. et al. Saturable dose-response relationships for melphalan in melanoma treatment by isolated limb infusion in the nude rat. *Melanoma Res* 2001;11:611–8. DOI: 10.1097/00008390-200112000-00007.
16. Eggermont A.M., ten Hagen T.L. Isolated limb perfusion for extremity soft-tissue sarcomas, in-transit metastases, and other unresectable tumors: credits, debits, and future perspectives. *Curr Oncol Rep* 2001;3:359–67. DOI: 10.1007/s11912-001-0090-8.
17. Nachmany I., Subhi A., Meller I. et al. Efficacy of high vs low dose TNF-isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:209–14. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.007.
18. Pennacchioli E., Deraco M., Mariani L. et al. 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. DOI: 10.1245/s10434-006-9251-1.
19. Sijens P.E., Eggermont A.M., van Dijk P.V., Oudkerk M. 31P magnetic resonance spectroscopy as predictor of clinical response in human extremity sarcomas treated by single dose TNF-alpha + melphalan isolated limb perfusion. *NMR Biomed* 1995;8:215–24. DOI: 10.1002/nbm.1940080506.
20. Hoekstra H.J., van Ginkel R.J. Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2003;15:300–3. DOI: 10.1097/00001622-200307000-00004.
21. Bonvalot S., Laplanche A., Lejeune F. et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol* 2005;16:1061–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi229.
22. Cavaliere R., Ciocatto E.C., Giovanella B.C. et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. *Cancer* 1967;20:1351–81. DOI: 10.1002/1097-0142(196709)20:9<1351::aid-cncr2820200902>3.0
23. Eggermont A.M., de Wilt J.H., ten Hagen T.L. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:429–37. DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01141-0.
24. Pai M.P. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. *Pharmacotherapy* 2012;32:856–68. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01108.x.
25. Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P. 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;18:905–10. DOI: 10.1016/0277-5379(82)90235-8.
26. Podleska L.E., Poeppel T., Herbrink M. et al. Drug dosage in isolated limb perfusion: evaluation of a limb volume model for extremity volume calculation. *World J Surg Oncol* 2014;12:81. DOI: 10.1186/1477-7819-12-81.
27. Cecchin D., Negri A., Frigo A.C. et al. Calculating regional tissue volume for hyperthermic isolated limb perfusion: Four methods compared. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1898–1905. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.250.
28. Scott R.N., Kerr D.J., Blackie R. et al. The pharmacokinetic advantages of isolated limb perfusion with melphalan for malignant melanoma. *Br J Cancer* 1992;66:159–66. DOI: 10.1038/bjc.1992.235.
29. Hoven-Gondrie M.L., Bastiaannet E., van Ginkel R.J. et al. TNF dose reduction and shortening of duration of isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities is safe and effective in terms of long-term patient outcome. *J Surg Oncol* 2011;103:648–55. DOI: 10.1002/jso.21885.
30. Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Бохян Б.Ю. Эффективность и безопасность метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с саркомами мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2016;4:32–9.
31. Vroenenraets B.C., Nieweg O.E., Kroon B.B. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. *Br J Surg* 1996;83:1319–28. DOI: 10.1002/bjs.1800831004.31.
32. Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Лагутина И.В. и др. Контроль химиотерапевтической перфузии изолированной конечности у больных меланомой или саркомой мягких тканей. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2019;2(2):28–35.
33. Moller M.G., Lewis J.M., Dessureault S., Zager J.S. Toxicities associated with hyperthermic isolated limb perfusion and isolated limb infusion in the treatment of melanoma and sarcoma. *Int J Hyperthermia* 2008;24:275–89. DOI: 10.1080/02656730701805520.

34. Vaynrub M., Taheri N., Ahlmann E.R. et al. Prognostic value of necrosis after neoadjuvant therapy for soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 2015;111:152–7. DOI: 10.1002/jso.23775.
35. Grabellus F., Stylianou E., Umutlu L. et al. Size-based clinical response evaluation is insufficient to assess clinical response of sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3375–85. DOI: 10.1245/s10434-012-2408-1.
36. Wardelmann E., Haas R.L., Bovée J.V. et al. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer* 2016;53:84–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.021.
37. Stevenson M.G., Hoekstra H.J., Song W. et al. Histopathological tumor response following neoadjuvant hyperthermic isolated limb perfusion in extremity soft tissue sarcomas: Evaluation of the EORTC-STBSG response score. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1406–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.011.
38. Neuwirth M.G., Song Y., Sinnamon A.J. et al. Isolated Limb Perfusion and Infusion for Extremity Soft Tissue Sarcoma: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3803–10. DOI: 10.1245/s10434-017-6109-7.
39. Trabulsi N.H., Patakalvi L., Nassif M.O. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. *J Surg Oncol* 2012;106:921–8. DOI: 10.1002/jso.23200.
40. Bhanu A., Broom L., Nepogodiev D. et al. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:311–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.12.018.
41. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N. et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2011;29:4036–44. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6618.
42. Jakob J., Smith H.G., Wilkinson M.J. et al. Regional chemotherapy by isolated limb perfusion prior to surgery compared with surgery and post-operative radiotherapy for primary, locally advanced extremity sarcoma: a comparison of matched cohorts. *Clin Sarcoma Res* 2018;8:12. DOI: 10.1186/s13569-018-0098-6.
43. Seinen J.M., Jutte P.C., Been L.B. et al. Fractures after multimodality treatment of soft tissue sarcomas with isolated limb perfusion and radiation; likely to occur and hard to heal. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1398–1405. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.012.
44. Thijssens K.M., van Ginkel R.J., Pras E. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: the value of adjuvant radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:518–24. DOI: 10.1245/ASO.2006.02.005.
45. Huis In't Veld E.A., Grünhagen D.J., Verhoef C. et al. Isolated limb perfusion for locally advanced angiosarcoma in extremities: A multi-centre study. *Eur J Cancer* 2017;85:114–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.023.
46. Smith H.G., Wilkinson M.J., Smith M.J.F. et al. The effect of age on outcomes after isolated limb perfusion for advanced extremity malignancies. *Eur J Cancer* 2018;100:46–54. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.04.014.

Вклад авторов:

Н.С. Петровиченко: концепция исследования;
Т.К. Харатишвили: концепция исследования;
Д.А. Буров: сбор и обработка материала;
Б.Ю. Бокхан: сбор и обработка материала;
А.Е. Маникайло: написание текста статьи;
З.Ю. Кумехов: написание текста статьи;
Д.В. Мартынков: редактирование статьи;
Н.В. Баткаева: редактирование статьи.

Authors' contributions:

N.S. Petrochenko: developing the research desing;
T.K. Kharatishvili: developing the research desing;
D.A. Burov: obtaining data for analysis, statistical analysis of the obtained data;
B.Yu. Bokhyan: obtaining data for analysis, statistical analysis of the obtained data;
A.E. Manikaylo: article writing;
Z.Yu. Khumekhov: article writing;
D.V. Martynkov: text editing;
N.V. Batkaeva: text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Н.С. Петровиченко / N.S. Petrochenko: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>
Д.А. Буров / D.A. Burov: <https://orcid.org/0000-0002-6232-1702>
А.Е. Маникайло / A.E. Manikaylo: <https://orcid.org/0000-0002-1574-0082>
Б.Ю. Бокхан / B.Yu. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-13963434>
Т.К. Харатишвили / T.K. Kharatishvili: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>
Д.В. Мартынков / D.V. Martynkov: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8066>
З.Ю. Кумехов / Z.Yu. Khumekhov: <https://orcid.org/0000-0002-1421-8997>
Н.В. Баткаева / N.V. Batkaeva: <https://orcid.org/0000-0002-8350-5842>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.