

Опыт использования методики изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии конечностей

М.Д. Алиев, Б.И. Долгушин, Л.В. Демидов, Т.К. Харатишвили, Ю.В. Буйденко, Б.Я. Наркевич, Д.В. Мартынков, А.А. Феденко, Б.Ю. Бохян

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: изолированная регионарная перфузия, меланома, саркома, мелфалан, фактор некроза опухоли- α , искусственное кровообращение, гипертермия

Среди пациентов, страдающих такими заболеваниями, как меланома кожи, рак кожи и саркомы мягких тканей, выделяют группу с местно-распространенными формами опухолевого процесса. Стандартные методы лечения, включающие хирургическое лечение, химио- и лучевую терапию, не всегда оказываются эффективными. Особенности течения болезни иногда не позволяют использовать сохранные оперативные вмешательства, а калечащие операции снижают качество жизни пациентов.

Использование методики изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии позволяет в этих случаях локально воздействовать на пораженную опухолью область.

Изолированная регионарная перфузия — метод временной изоляции пораженной конечности с осуществлением искусственного кровообращения и проведением химиотерапии в ее пределах. Изолированная перфузия конечности позволяет использовать местную концентрацию химиопрепаратов в конечности с опухолью, в 15–25 раз превышающую таковую при системном введении, без системных побочных эффектов.

При использовании в качестве химиотерапевтического агента мелфалана полный ответ на лечение при транзиторных метастазах меланомы наблюдается примерно в 40–50% случаев. А общий ответ на лечение составляет 75–80%. Используемый в перфузионном контуре в 1988 г. исследователями Lejeune и Lienard фактор некроза опухоли- α позволил увеличить частоту полных ответов до 80–90%, а общих ответов — до 95–100%.

Мультицентровые исследования подтвердили, что методика изолированной регионарной перфузии с фактором некроза опухоли- α — новый высокоэффективный метод индукционной биохимиотерапии для сарком мягких тканей, локализованных на конечностях, с 20–30% полных ремиссий, 50% частичных ремиссий и процентом сохранения конечности, достигающим 80%.

В РОНЦ нами была выполнена изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия в гипертермическом варианте с мелфаланом у двух специально отобранных больных. Прогрессирования не отмечено в течение 9 мес.

Среди пациентов, страдающих такими заболеваниями, как меланома кожи, рак кожи и саркомы мягких тканей, выделяют группу с местно-распространенными формами опухолевого процесса. Стандартные методы лечения, включающие хирургическое лечение, химио- и лучевую терапию, не всегда оказываются эффективными. Особенности течения болезни иногда не позволяют использовать сохранные оперативные вмешательства, а калечащие операции снижают качество жизни пациентов. В некоторых случаях тот или иной метод лечения не может быть использован.

Транзиторные метастазы меланомы встречаются в 5–8% случаев у пациентов с меланомой высокого

риска. Осуществлять лечение этих больных непросто из-за биологических характеристик меланомы, таких как размер и количество очагов поражения. Хирургическое иссечение возможно при небольшом количестве таких опухолевых образований, но затруднительно и при коротком промежутке времени между возникновением новых очагов, и при многочисленном и крупном поражении, а также при проводимых дополнительных методах лечения. Локальные формы меланомы с трудом поддаются системной терапии.

Саркомы мягких тканей при их высокой способности давать отдаленные метастазы также могут вызывать проблемы, вызванные локальным ростом. Наличие крупных первичных или рецидивных опухолевых образований может требовать использования агрессивной хирургической тактики, часто в сочетании с лучевой терапией, что может приводить к потере функциональности конечности. При

Адрес для корреспонденции

Мартынков Дмитрий Владимирович
E-mail: generaloncology@rambler.ru

невозможности выполнения сохранной операции ампутация выступает как единственный способ локального лечения. С учетом данных различных исследований о том, что калечащие вмешательства не улучшают общую выживаемость, нарастает тенденция к выполнению органосохранных операций. Использование методики изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии позволяет в этих случаях локально воздействовать на пораженную опухолью область.

Техника изолированной хемоперфузии конечности была впервые описана авторами Greesh и Krementz и коллегами из Tulane University, Новый Орлеан, США, в 1958 г.

Изолированная регионарная перфузия — метод временной изоляции пораженной конечности с осуществлением искусственного кровообращения и проведением химиотерапии в ее пределах.

Следует различать термины «изолированная перфузия» и «изолированная инфузия». Под термином «изолированная перфузия» понимается включение конечности в изолированный контур с оксигенатором и выполнение перфузии химическими агентами с одновременной оксигенацией. «Изолированная инфузия» не подразумевает оксигенации.

Изолированная перфузия конечности позволяет использовать местную концентрацию химиопрепаратов в конечности с опухолью, в 15–25 раз превышающую таковую при системном введении, без системных побочных эффектов [1].

С момента первого упоминания об этом методе лечения опубликовано около 900 работ по данной теме. Описано более 40 вариантов и режимов проведения процедуры.

При лечении местно-распространенных форм меланомы используются и внедряются новые методики локального лечения. Изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия, по данным зарубежных исследований, является эффективным методом при поражении конечностей.

Изоляция пораженной конечности достигается клипированием и последующей канюляцией магистральных сосудов (артерии и вены), созданием изолированного контура с проведением оксигенации в его пределах с помощью аппарата искусственного кровообращения, лигацией коллатеральных сосудов, через которые может осуществляться отток или приток крови сквозь границы контура. Наложение жгута производится на выбранном уровне. Введение химиопрепаратов начинают только после стабильной изоляции кровотока. Необходимым условием для проведения данной манипуляции является контроль утечки. Он осуществляется путем введения в перфузионный контур меченого технецием радиоактивного альбумина (может использоваться суспензия меченых эритроцитов) и неинвазивный замер радиоактивности в проекции сердца. Исполь-

зование контроля утечки является принципиально важным в связи с тем, что используются большие дозы фактора некроза опухоли- α , особенно это важно для лечения мягкотканых сарком. Температура ткани в конечности мониторируется. После 60–90 мин перфузии конечность отмывается растворами кристаллоидов, канюля убирается, и проходимость сосудов восстанавливается. Острая реакция ткани после перфузии классифицирована в соответствии с Wieberdink et al.

Степень 1. Отсутствие реакции.

Степень 2. Незначительная эритема или отек.

Степень 3. Тугой отек с выраженной эритемой, иногда с волдырями. Незначительное движение в конечности возможно.

Степень 4. Широкий эпидермоллиз и/или повреждение глубоких тканей конечности, являющийся причиной серьезных функциональных нарушений, проявления угрожают жизнеспособности конечности, но возможно лечение без ампутации.

Степень 5. Обширные некрозы, необратимые функциональные нарушения. Необходима ампутация.

При использовании в качестве химиотерапевтического агента мелфалана полный ответ на лечение при транзитных метастазах меланомы наблюдается примерно в 40–50% случаев. А общий ответ на лечение составляет 75–80%. Использование изолированной регионарной перфузии с добавлением гипертермии может улучшать эти показатели, однако одновременно с этим может увеличиваться местная токсичность.

Методика изолированной регионарной перфузии используется различными зарубежными клиниками. Изучение эффективности различных химиопрепаратов и режимов проводилось активно в 80–90-х гг. прошлого столетия (табл. 1). Мелфалан (L-PAM) используется как стандартный препарат вследствие его хорошей эффективности и низкой токсичности.

Тот факт, что воздействие теплой воды предотвращает вазоконстрикцию со стороны мелких сосудов, расположенных в коже и подкожной клетчатке, является аргументом в пользу использования изолированной регионарной хемоперфузии в гипертермическом варианте для лечения поверхностных транзитных метастазов меланомы. На моделях *in vivo* было показано, что накопление лекарственных препаратов в метастазах меланомы при 39,5 °C вдвое превышает таковое, чем при 37 °C [2]. Более того, опухолевые клетки сами по себе чувствительны к нагреванию, гипертермия также увеличивает эффект химиопрепаратов на опухолевые клетки, особенно при температурах, превышающих 41 °C [3, 4].

Термин «гипертермия» в отношении изолированной регионарной хемоперфузии следует понимать следующим образом:

Таблица 1. Результаты изолированной регионарной перфузии с мелфаланом (по данным D.J. Grunhagen)

Стратегия	Количество процедур	Результаты				Источник	
	N	CR%	PR%	OR%	Med mts	Год	Автор
Нормотермия							
37–38 °C	58	41	24	65	6	1994	Klaase
Умеренная гипертермия							
39–40 °C	23	65	26	91	ns	1983	Lejeune
	22	82	18	100	ns	1985	Minor
	67	ns	ns	78	ns	1990	Skene
	35	60	34	94	ns	1990	Kettelhack
	103	52	25	77	14	1995	Lejeune
	103	76	23	99	10	1996	Lingam
Граница истинной гипертермии							
40–41 °C	32	56	25	81	ns	1985	Vagiini
	26	81	0	81	ns	1985	Storm
	85	40	42	82	ns	1995	Bryant
	105	73	13	86	10	1997	Thompson
Истинная гипертермия							
41,5–43 °C	11	64	27	91	>6	1992	Kroon
	128	46	40	86	ns	1998	DiFilippo
Изолированная инфузия (ILI)							
37–38 °C	128	41	44	85	16	2002	Lindner
Двукратная процедура							
Double ILP, NT	42	76	14	90	5	1993	Klaase
Double ILP, THT	17	65	29	94	ns	2003	Noorda
Double ILI	47	41	47	88	18	2004	Lindner

ILP — изолированная регионарная перфузия; CR — полный ответ; PR — частичный ответ; OR — совокупный ответ (CR+PR); Med mts — средняя продолжительность ответа в месяцах; ns — not stated; ILI — изолированная регионарная инфузия; NT — нормотермия; THT — гипертермия.

Нормотермия — это процедура, проводимая при температуре 37–38 °C. Нормотермическая изолированная хемоперфузия продемонстрировала средний результат полных эффектов — 41%, частичных ответов — 24%. Медиана безрецидивного периода составила 6 мес. Две процедуры перфузии с интервалом в 4 нед увеличили процент полных эффектов до 76%, но не увеличили безрецидивный период.

Умеренная гипертермия — это процедура, проводимая при температуре 39–40 °C. Существует несколько публикаций, указывающих на увеличение процента полных эффектов с использованием данного подхода [5–10], но сравнительные исследования показали отсутствие существенных отличий между умеренной гипертермией и нормотермией [11].

Границей истинной гипертермии является 40–41 °C, и данная температура ассоциирована с самым высоким процентом полных эффектов, но так же вероятно она связана с увеличением риска увеличения регионарной токсичности [12, 13].

Истинная гипертермия — 40–43 °C демонстрирует наиболее высокий процент полных эффектов, од-

нако ряд исследований указывает на неприемлемую регионарную токсичность, зачастую приводящую к ампутации конечности [14–16].

Эффективность проведения регионарной хемоперфузии в различных температурных режимах приведена в табл. 1.

Однако высокая частота эффективных ответов на лечение достигалась в основном при небольших размерах опухолевых очагов. В крупных опухолевых узлах вследствие плохого и неравномерного распространения химиопрепаратов ответ на проводимую терапию был ниже. Добавление в схему лечения фактора некроза опухолей- α значительно изменило ситуацию — наблюдался выраженный эффект даже при узлах меланомы больших размеров. Используемый в перфузионном контуре в 1988 г. исследователями Lejeune и Lienard фактор некроза опухоли- α позволил увеличить частоту полных ответов до 80–90%, а общих ответов — до 95–100% (табл. 3).

Длительное время считалось, что профилактическое применение процедуры изолированной хемоперфузии у пациентов с меланомой высокого

риска улучшает прогноз [17]. Однако проспективные исследования с включением больших групп пациентов (так, исследование EORTC – WHO включало 832 рандомизированных пациента, медиана прослеживаемости превышала 6 лет) показали, что изолированная регионарная хемооперфузия имеет только местный эффект. Уменьшаются и вероятность возникновения транзитных метастазов (с 6 до 3%), и параметры лимфогенного метастазирования, однако достоверного влияния на выживаемость или возникновение отдаленных метастазов выявлено не было [18]. Профилактическое применение регионарной хемооперфузии в адьювантном режиме после хирургического лечения меланомы также не продемонстрировало значимого влияния на выживаемость и количество рецидивов [19].

С 1970 г. неоднократно применялись попытки применения изолированной регионарной перфузии с использованием мелфалана, доксорубицина и других противоопухолевых препаратов при мягкотканых и костных саркомах, локализованных на конечностях (табл. 2). Результаты не обнадеживали: суммарное количество ответов не превышало 35% при отсутствии полных эффектов и высокой тканевой токсичности, что послужило причиной того, что при мягкотканых и костных саркомах длительное время данная методика не применялась [20–23].

ной хемооперфузии, базирующаяся в Нидерландах, включала в себя 246 пациентов с нерезектабельной мягкотканой саркомой конечности, распределенных между четырьмя исследованиями в течение 10 лет. Все истории болезни пациентов были изучены независимым оценочным комитетом, признавшим опухоль нерезектабельной. Сравнение проводилось с группой пациентов, получавших стандартное лечение с высокой частотой ампутационной хирургии. Указанные 246 пациентов имели выраженное локальное распространенное заболевание:

55% были первичными саркомами;

45% – в локальными рецидивами;

в 22% поражение носили мультифокальный характер;

у 15% были выявлялись синхронные метастазы;

в 46% случаев размеры опухоли превышали 10 см в диаметре;

в 66% случаев саркома имела третью степень злокачественности;

13% пациентов ранее получали лучевую терапию;

15% ранее получали химиотерапию.

Пациенты подвергались одной процедуре регионарной хемооперфузии (222 пациентов) или двум процедурам хемооперфузии (12 пациентов). В течение 90 мин при 39–40 °С с добавлением 2–4 мг фактора некроза опухоли-α и мелфалана

Таблица 2. Изолированная регионарная перфузия с химиопрепаратами при местно-распространенных саркомах мягких тканей (по данным D.J. Grunhagen)

Препараты	# Pts	CR (%)	PR (%)	NC/PD (%)	Сохранность конечности	Год	Автор
Melphalan/Act-D/NH ₂	17	0	35	65	NS	1977	Krementz
Melphalan/Act-D/NH ₂ /Various	51	6	12	82	NS	1985	Muchmore
Cisplatin	17	0	18	82	NS	1988	Pommier
Melphalan/Doxorubicin	13	7	0	93	61%	1989	Klaase
Doxorubicin	22	0	74	26	91%	1994	Rossi
Doxorubicin	14	0	0	100	25%	2004	Feig

#Pts – количество пациентов; CR – полный ответ; PR – частичный ответ; NC – нет изменений; PD – прогрессирование заболевания; Act-D – Actinomycin-D; NH₂ – Nitrogen mustard; NS – not stated.

Применение фактора некроза опухоли (TNF-α) значительно изменило ситуацию. Проведение процедуры в варианте с использованием фактора некроза опухоли-α позволяет достичь полного эффекта в 20–30% случаев и частичного эффекта, который позволяет избежать калечащей операции, еще в 50% случаев. На основании проведенных в Европе мультицентровых исследований фактор некроза опухоли-α был разрешен к клиническому применению и зарегистрирован в Европе для лечения сарком конечностей в варианте изолированной регионарной хемооперфузии в 1998 г. [24]. Группа по исследованию эффективности фактора некроза опухоли-α при процедуре изолированной регионар-

(10–13 мг/л объема конечности). Первые 56 пациентов также получали интерферон-γ. Большинству пациентов была выполнена резекция опухоли через 2–4 мес после проведения изолированной регионарной перфузии. Количество ответов варьировало в диапазоне 56,5–82,6%. В значительном количестве случаев (76–90%) после проведения данной процедуры органосохраняющая операция становилась возможной [25–35]. По сравнению с контрольной группой, подвергшейся стандартной процедуре лечения, включающей, как правило, ампутацию или комбинацию калечащей операции с лучевой терапией, разницы в выживаемости выявлено не было (p>0,04).

Таблица 3. Данные исследовательских групп по применению изолированной регионарной перфузии с фактором некроза опухоли- α при нерезектабельных саркомах мягких тканей (по данным А.М.М. Eggermont)

Лекарственный режим	Количество ИРП	Полный ответ	Частичный ответ	Без изменений или прогрессии	Сохранность конечности	Автор
TNF- α + IFN + Mel	59	18 ^a	64 ^a	18 ^a	84	Eggermont et al. (1996)
		36 ^b	51 ^b	13 ^b		
TNF- α + IFN + Mel	20	55 ^a	40 ^a	5 ^a	90	Eggermont et al. (1993)
TNF- α + IFN + Mel	195	18 ^a	57 ^a	25 ^a	82	Eggermont et al. (1996)
		29 ^b	53 ^b	18 ^b		
TNF- α + IFN + Mel	270	28 ^c	48 ^c	24 ^c	76	Eggermont et al. (1999)
	196 ^d	17 ^c	48 ^b	35 ^b	71 ^d	
TNF- α + Mel	10	70 ^a	20 ^a	10 ^a	89	Santinami et al. (1996)
TNF- α + IFN + Mel	35	37 ^b	54 ^b	9 ^b	85	Gutman et al. (1997)
TNF- α + IFN + Mel	34	35 ^b	59 ^b	6 ^b	85	Olieman et al. (1998)
TNF- α + IFN + Mel ^e	9	44 ^b	33 ^b	22 ^b	89	Olieman et al. (1998)
TNF- α + Dox ^f	20	26 ^g	64 ^g	10 ^g	85	Rossi et al. (1999)
TNF- α + Mel ^h	13	38 ^b	54 ^b	8 ^b	92	Lev-Chelouche et al. (1999)
TNF- α + Mel ⁱ	6	33 ^a	50 ^a	17 ^a	100	Lev-Chelouche et al. (1999)
TNF- α + Mel ^j	5	20 ^a	80 ^a	0	80	Lev-Chelouche et al. (1999)
TNF- α + IFN + Mel	22	18 ^b	64 ^b	18 ^b	77	Lejeune et al. (2000)
TNF- α + IFN + Mel	55	NA	NA	NA	84	Hohenberger et al. (2001)
TNF- α + IFN + Mel ^k	16	56 ^b	31 ^b	13 ^b	80	Lans et al. (2002)
TNF- α + IFN + Mel	49	8 ^b	55 ^b	37 ^b	58	Noorda et al. (2003)
TNF- α + IFN + Mel ^l	29	38 ^b	38 ^b	76	76	van Etten et al. (2003)
TNF- α + IFN + Mel ^h	64	42 ^b	45 ^b	13 ^b	82	Grunhagen et al. (2005)
TNF- α + IFN + Mel ^m	29	20 ^b	50 ^b	30 ^b	65	Lans et al. (2005)
TNF- α + IFN + Mel ^e	37	16 ^b	68 ^b	16 ^b	97	Grunhagen et al. (2005)
TNF- α + IFN + Mel ^l	12	17 ^b	58 ^b	25 ^b	100	Grunhagen et al. (2005)
TNF- α + Dox ^f	21	5 ^a 55 ^g	57 ^a 35 ^g	38 ^a 10 ^g	71	Rossi et al. (2005)
TNF- α + IFN + Mel	217	18 ^a 26 ^b	51 ^a 49 ^b	31 ^a 25 ^b	87	Grunhagen et al. (2005)
TNF- α + Mel ⁿ	100	49 ^o 35 ^o	17 ^o 22 ^o	34 ^o 43 ^o	87	Bonvalot et al. (2005)
TNF- α + IFN + Mel ^p	240	24 ^b	50 ^b	26 ^b	82	Grunhagen et al. (2005)
TNF- α + Mel ^f	8	100 ^a	0	0	64	Hill et al. (1993)

a – оценка объективного клинического ответа с использованием критериев ВОЗ; b – полный ответ (CR); клинический полный ответ или 100% некроз, частичный ответ (PR): клинически частичный ответ или более 50–99% некрозов; c – полный ответ определяется Европ. Агентством ЕМЕА при гистологическом 100% наличии некрозов; d – отобранные независимой комиссией кандидаты на ампутиацию; e – пациенты с метастатическим поражением; f – низкие дозы TNF- α 1 мг; g – нет данных по клиническому ответу. CR>90% некрозов, PR радиологически или гистологически >50% некрозов; h – пациенты с множественными опухолями на конечности; i – пациенты с десмоидными опухолями; j – пациенты с саркомой Капоши; k – пациенты с синдромом Стюарта-Тревиса; l – пациенты старше 75 лет; m – пациенты с рецидивными саркомами, ранее облученными 60–70 Гр; n – доза TNF- α 0,5–4 мг; o – CR/PR: снижение васкуляризации на УЗИ/МРТ, нижняя граница CR>90% некрозов при гистологии; p – доза TNF- α 1–4мг; Dox – доксорубицин; IFN – интерферон; Mel – мелфалан; NA – недоступно; TNF- α – фактор некроза опухолей- α .

Также проводились исследования по изучению совместного применения фактора некроза опухоли- α и доксорубина, однако при схожем клиническом эффекте значительно выше была регионарная тканевая реакция. Четвертая степень регионарной токсичности составила 25% по сравнению с 5% таковой в серии пациентов, получавших комбинацию с мелфаланом. Также было выявлено влияние проведения данной процедуры в комбинации фактора некроза опухоли- α с мелфаланом при 20 различных гистологических типах злокачественных опухолей. В то же исследование были включены больные раком кожи, костными саркомами и десмоидными опухолями конечностей.

Мультицентровые исследования подтвердили, что методика изолированной регионарной перфузии с фактором некроза опухоли- α — новый высокоэффективный метод индукционной биохимиотерапии для сарком мягких тканей, локализованных на конечностях, с 20–30% полных ремиссий, 50% частичных ремиссий и процентом сохранения конечности, достигающим 80% (табл. 3).

Было выявлено, что гипоксия увеличивает противоопухолевый эффект при изолированной перфузии с фактором некроза опухоли- α или мелфаланом в моноварианте. Однако гипоксия не увеличивала противоопухолевый эффект в тех ситуациях, когда применялась комбинация указанных препаратов, потому что синергический эффект двух противоопухолевых агентов значительно превышал небольшое увеличение противоопухолевой активности, которое достигалось гипоксией, при значительном увеличении тканевой токсичности [36].

Согласно современным представлениям, существует синергичный противоопухолевый эффект интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α . Собственный противоопухолевый эффект интерферона- γ не значим, однако комбинация его с фактором некроза опухоли- α и мелфаланом позволяет увеличить на 10% количество полных эффектов и на 20% общее количество ответов. Исследование

было проведено как на экспериментальных крысиных моделях [37], так и в клинике [38].

В РОНЦ нами была выполнена изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия в гипертермическом варианте с мелфаланом у двух специально отобранных больных.

Пациентка Г., 49 лет, с диагнозом «меланома кожи левой стопы» pT4bN0M0, 2С-стадия. Состояние после хирургического лечения от 16.12.09. Рецидив опухоли в области послеоперационного рубца, множественные внутридермальные метастазы в области левой стопы, нижней трети левой голени (рис. 1 а, б).

Была проведена однократная изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия в гипертермическом варианте препаратом мелфалан 75 мг (дозировка определена из расчета на 7,5 л объема перфузируемой конечности при 10 мг/л объема). Уровень перфузии: верхний бедренный. Время перфузии 60 мин. Гипертермия — умеренная. Осложнений во время перфузии не было. Уровень сброса из контура в системный кровоток сначала был отмечен ростом до 12%, затем снижением до 6,5%, на этом показателе и начата перфузия с химиопрепаратом (рис. 1 в, г).

При контрольных обследованиях через 3, 6, 9 мес после проведенной изолированной регионарной перфузии у пациентки не выявлено признаков регионарного и системного метастазирования (рис. 1 д, е).

Второй случай. *Пациентка К.*, 33 лет, с диагнозом «липосаркома мягких тканей левой голени» (рис. 2 а, б).

Из анамнеза: постепенный рост опухоли отмечался в течение 3 лет. По данным биопсии — липосаркома 3-й степени злокачественности (по системе FNCLCC).

Была проведена однократная изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия в гипертермическом варианте препаратом мелфалан 90 мг (дозировка определена из расчета на 9 л объема перфузируемой конечности при 10 мг/л объема).

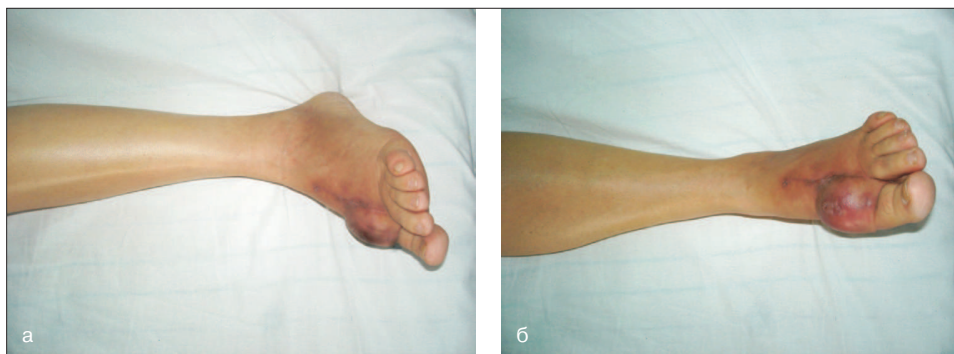


Рис. 1 а, б. Характеристики опухоли пациентки Г. до начала лечения. Основной очаг размерами 4,6×2,7×2,5 см, множественные внутрикожные метастазы области стопы и нижней трети голени в количестве 10–12 узлов размерами до 0,7 см

Рис. 1 в, г. Та же больная.
Через 1 мес после проведенной изолированной регионарной перфузии: уменьшение размеров основного очага до 2,3×1,5×0,9 см, множественные внутрикожные метастазы не обнаруживаются

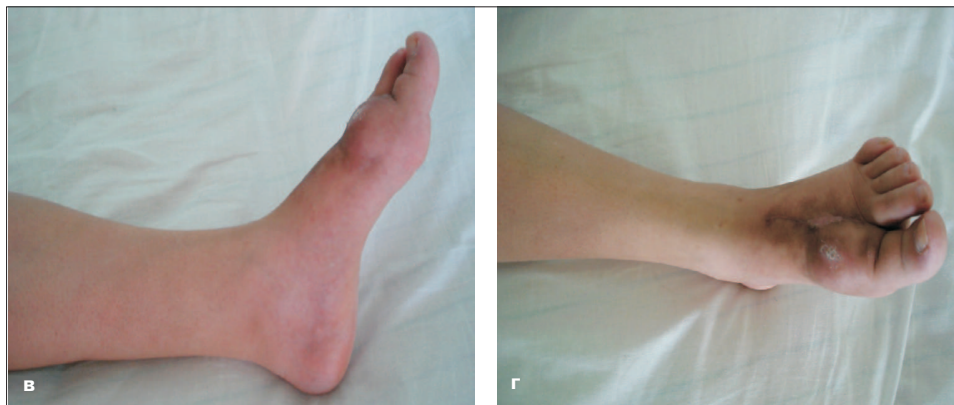


Рис. 1 д, е. Та же больная. Эффект проведенного лечения через 9 мес. Без признаков прогрессирования

Рис. 2 а, б. Вид конечности пациентки К. перед операцией. Размер окружности конечности у верхнего полюса опухоли — 34 см, у среднего — 51 см, у нижнего — 25 см.

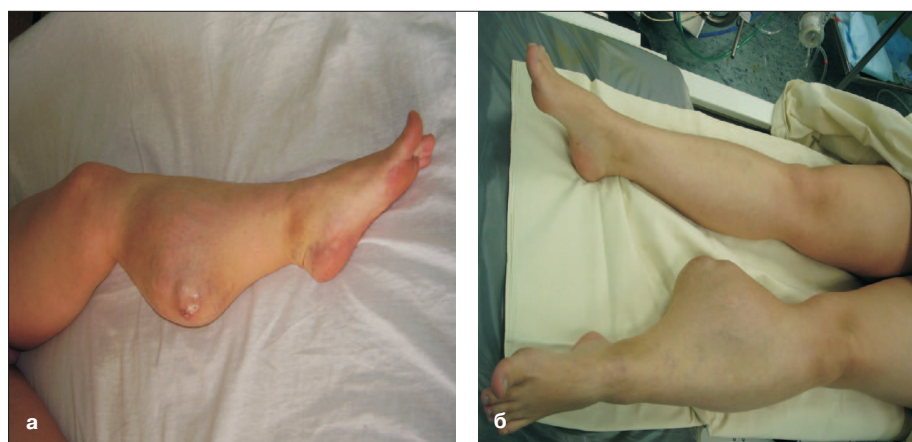


Рис. 2 в, г. Та же больная. Вид конечности после проведенной изолированной регионарной перфузии. Размер окружности конечности у верхнего полюса опухоли — 30 см, у среднего — 42 см, у нижнего — 23 см

Уровень перфузии: верхний бедренный. Время перфузии 60 мин. Гипертермия – умеренная. Уровень сброса: практически сразу установился не более 2%, после чего и начата непосредственно перфузия химиопрепаратом (рис. 2 в, г).

Методика изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии представляет собой эффективное средство для достижения в клинической практике уверенного локального контроля и предотвращения калечащих операций у пациентов с местно-распространенными опухолями кожи и мягких тканей, локализованных на конечностях. Практическое применение препарата фактора некроза опухоли- α позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с большими опухолевыми узлами меланомы и сарком мягких тканей. Сохранить конечность после проведения изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии в гипертермическом варианте удастся в 80–90% случаев. Методика изолированной регионарной перфузии с использованием фактора некроза опухоли- α и мелфалана в настоящее время проводится в 35 онкологических центрах по всей Европе, а также в клиниках США, Израиля. С использованием научной модели изолированного контура кровообращения проводятся исследования по изучению и внедрению новых вазоактивных препаратов, что позволит добиться в будущем еще более эффективных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

- Benckhuijsen C., Kroon B.B., van Geel A.N. et al. Regional perfusion treatment with melphalan for melanoma in a limb: an evaluation of drug kinetics. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1988, v. 14, p. 157–163.
- Omlor G., Gross G., Ecker K.W. et al. Optimization of isolated hyperthermic limb perfusion. *World J. Surg.* 1993, v. 16, p. 1117–1119.
- Cavaliere R., Ciocatto R.C., Giovanella B.C. et al. Selective heat sensitivity of cancer cells: biochemical and clinical studies. *Cancer.* 1967, v. 20, p. 1351–1381.
- Clark J., Grabs A.J., Parsons P.G. et al. Melphalan uptake, hyperthermic synergism and drug resistance in a human cell culture model for the isolated limb perfusions of melanoma. *Melanoma Res.* 1994, v. 4, p. 365–370.
- Rosin R.D., Westbury G. Isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Practitioner.* 1980, v. 224, p. 1031–1036.
- Lejeune F.J., Deloof T., Ewalenko P. Objective regression of unexcised melanoma intransit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with melphalan. *Recent. Results Cancer. Res.* 1983, v. 86, p. 268–276.
- Minor D.R., Allen R.E., Alberts D. et al. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma. *Cancer.* 1985, v. 55, p. 2638–2644.
- Skene A.I., Bulman A.S., Williams T.R. et al. Hyperthermic isolated perfusion with melphalan in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb. *Br. J. Surg.* 1990, v. 77, p. 765–767.
- Kettelhack Ch., Kraus Th., Hupp Th. et al. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1990, v. 16, p. 370–375.
- Lienard D., Eggermont A.M.M., Schraffordt Koops H. et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor- α and melphalan with or without interferon- γ for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res.* 1999, v. 9, p. 491–502.
- Klaase J.M., Kroon B.B.R., Eggermont A.M.M. et al. A retrospective comparative study evaluating the results of «mild» hyperthermic versus «controlled» normothermic perfusion for recurrent melanoma of the extremities. *Eur. J. Cancer.* 1995, v. 31, p. 73–81.
- Vaglini M., Andreola S., Attili A. et al. Hyperthermic antitlastic perfusion in the treatment of cancer of the extremities. *Tumori.* 1985, v. 71, p. 355–359.
- Bryant P.J., Balderson G.A., Mead P., Egerton W.S. Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival. *World J. Surg.* 1995, v. 19, p. 363–368.
- Cavaliere R., Calabro A., Di Filippo F. et al. Prognostic parameters in limb recurrent melanoma treated with hyperthermic antitlastic perfusion. *Proceedings of the International Conference on Regional Cancer. Treatment. Ulm.* 1987, G7, p. 163.
- Di Filippo F., Calabro A., Giannarelli D. et al. Prognostic variables in recurrent limb melanoma treated with hyperthermic antitlastic perfusion. *Cancer.* 1989, v. 63, p. 2551–2561.
- Kroon B.B.R., Klaase J.M., Van Geel A.N., Eggermont A.M.M. Application of hyperthermia in regional isolated perfusion for melanoma of the limbs. *Reg. Cancer. Treat.* 1992, v. 4, p. 223–226.
- McBride C.M., Sugarbaker E.V., Hickey R.C. Prophylactic isolation perfusion as the primary therapy for invasive malignant melanoma of the limbs. *Ann. Surg.* 1975, v. 182, p. 316–324.
- Schraffordt-Koops H., Vaglini M., Suciu S. et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 1999, v. 16, p. 2906–2912.
- Hafstrom L., Rudenstam C.M., Blomquist E. et al. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. *J. Clin. Oncol.* 1991, v. 9, p. 2091–2094.
- Krements E.T., Carter R.D., Sutherland C.M., Hutton I. Chemotherapy of sarcomas of the limbs by regional perfusion. *Ann. Surg.* 1977, v. 185, p. 555–564.
- Muchmore J.H., Carter R.D., Krements E.T. Regional perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma: a review. *Cancer. Invest.* 1985, v. 3, p. 129–143.
- Pommier R.F., Moseley H.S., Cohen J. et al. Pharmacokinetics, toxicity, and short-term results of cisplatin hyperthermic isolated limb perfusion for soft tissue sarcoma and melanoma of the extremities. *Am. J. Surg.* 1988, v. 155, p. 667–671.
- Klaase J.M., Kroon B.B.R., Benckhuijsen C. et al. Results of regional isolation perfusion with cytostatics in patients with soft tissue tumors of the extremities. *Cancer.* 1989, v. 64, p. 616–621.
- Eggermont A.M.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M. et al. Limb salvage by isolation limb perfusion with tumor necrosis factor α and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999, v. 11, p. 497 (Abstr).
- Eggermont A.M.M., Lienard D., Schraffordt Koops H. et al. Treatment of irresectable soft tissue sarcomas of the limbs by isolation perfusion with high dose TNF- α in combination with gamma-interferon and melphalan. In: Fiers W., Buurman W.A. (Eds). *Tumor necrosis factor: molecular and cellular biology and clinical relevance.* Basel, Karger. 1993, p. 239–243.
- Eggermont A.M.M., Schraffordt Koops H., Lienard D. et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor- α in combination with interferon- γ and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14, p. 2653–2665.
- Santinami M., Deraco M., Azzarelli A. et al. Treatment of recurrent sarcoma of the extremities by isolated perfusion

- using tumor necrosis factor alpha and melphalan. *Tumori*. 1996, v. 82, p. 579-584.
28. Eggermont A.M.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, v. 224, p. 756-764.
 29. Gutman M., Inbar M., Lev-Shlush D. et al. High dose tumor necrosis factor- α and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in a >90% response rate and limb preservation. *Cancer*. 1997, v. 79, p. 1129-1137.
 30. Eggermont A.M.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M. et al. Limb salvage by isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999, v. 11, p. 497 (Abstr).
 31. Rossi C.R., Foletto M., Di Filippo F. et al. Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antitumoral perfusion. *Cancer*. 1999, v. 86, p. 1742-1749.
 32. Lejeune F.J., Pujol N., Lienard D. et al. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNF α and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2000, v. 26, p. 669-678.
 33. Lans T.E., de Wilt J.H.W., van Geel A.N., Eggermont A.M.M. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for nonresectable Stewart-Treves lymphangiosarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2002, v. 9, p. 1004-1009.
 34. Etten van B., van Geel A.N., de Wilt J.H.W., Eggermont A.M.M. Fifty tumor necrosis factor based isolated limb perfusions for limb salvage in patients older than 75 years with limb-threatening soft tissue sarcomas and other extremity tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 2003, v. 10, p. 32.
 35. Hill S., Fawcett W.J., Sheldon J. et al. Low dose tumor necrosis factor alpha and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. *Br. J. Surg.* 1993, v. 80, p. 995-997.
 36. DeWilt J.H.W., Manusama E.R., van Tiel S.T. et al. Prerequisites for effective isolated limb perfusion using tumour necrosis factor-alpha and melphalan in rats. *Br. J. Cancer*. 1999, v. 80, p. 161-166.
 37. Manusama E.R., de Wilt J.H.W., ten Hagen T.L.M. et al. Toxicity and antitumor activity of interferon-gamma alone and in combinations with TNF and melphalan in isolated limb perfusion in the BN175 sarcoma tumor model in rats. *Oncol. Rep.* 1999, v. 6, p. 173-177.
 38. Lienard D., Eggermont A.M.M., Schraffordt Koops H. et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res.* 1999, v. 9, p. 491-502.

Статья поступила 23.11.2010 г., принята к печати 21.12.2010 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

ISOLATED REGIONAL CHEMOTHERAPEUTIC PERFUSION OF LIMBS

Aliev M.D., Dolgushin B.I., Demidov L.V., Charatishvili T.K., Buydenok Y.V., Narkevitch B.Y., Martynkov D.V., Fedenko A.A., Bokhyan B.Y.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: isolated regional perfusion, melanoma, sarcoma, melfalan, tumor necrosis factor- α , hyperthermia, cardiopulmonary bypass

Among patients suffering from diseases such as skin melanoma, skin cancer and soft tissue sarcoma, there is a group with locally advanced forms. Standard treatment options may not be effective. For some patients, limb-sparing approach is often not possible. Amputation decrease quality of life.

Isolated regional perfusion – the method of temporary isolation of the affected limb with the implementation of cardiopulmonary bypass and chemotherapy agents loaded in it. The method of ILP was developed to be able to achieve regional concentrations of chemotherapeutic agents that are 15 to 25 times higher than can be reached with systemic administration, but without the systemic sideeffects.

Melphalan-based ILP is associated with complete response rates of 40–50%, and overall response rates of 75–80%. When Tumor Necrosis Factor- α was introduced in the isolated limb perfusion model by Lejeune and Lienard in 1988, complete response rates of 80–90% were reported.

Multicenter trials confirmed that TNF-based ILP was a highly effective new method of induction biochemotherapy for extremity soft tissue sarcomas with a 20–30% complete remission rate, a 50% partial remission rate and a limb salvage percentage of 80%. We treated 2 patients in RCRC N.N. Blokhin RAMS with isolated limb perfusion with melfalan and mild hyperthermia. Progression not observed for 9 months.