

УДК 616-006.3

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДА ИЗОЛИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТЕЙ С ГИПЕРТЕРМИЕЙ У БОЛЬНЫХ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко, Б.Ю. Бохян

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: саркома мягких тканей, изолированная регионарная перфузия, химиотерапия, выживаемость, токсичность

Цель работы. Оценка эффективности лечения пациентов с местнораспространенными саркомами мягких тканей конечностей с помощью изолированной химиотерапевтической перфузии в условиях гипертермии.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения 57 больных саркомами мягких тканей конечностей, которые были разделены на 2 группы: основная — 21 больной, получивший лечение с применением изолированной регионарной перфузии (ИРП) мелфалана (в количестве 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности); группа сравнения — 36 пациентов, в лечении которых были использованы стандартные методы с выполнением калечащей операции. При ИРП использовали оригинальную методику мониторинга уровня поступления химиопрепарата в системный кровоток.

Результаты. Метод изолированной регионарной перфузии у больных с местнораспространенной формой сарком мягких тканей конечностей позволяет достичь общей 2-летней выживаемости 90,5%, в группе сравнения значение показателя составило 75%.

Локальная токсичность, связанная с ИРП, в большинстве случаев не превышала I и II степени по шкале Wieberdink. Системная токсичность I–II степени по шкале СТС отмечена в единичных случаях.

Заключение. Метод ИРП конечности является перспективным методом лечения сарком мягких тканей, способствующим редукции опухоли и предупреждению рецидивов заболевания, что позволяет избежать выполнения ампутационного хирургического вмешательства.

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) являются относительно редкими злокачественными опухолями, при этом прогноз заболевания зависит от их гистологического типа и степени злокачественности [1, 2]. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с плеоморфной саркомой после комбинированного лечения составляет 60,3%, этот же показатель при липосаркоме составляет 58,9%. Наиболее вариабелен показатель общей 5-летней выживаемости при рабдомиосаркоме, который составляет от 35 до 93%. Такой разброс зависит от степени злокачественности и стадии опухоли. Выживаемость при IV стадии не достигает 10%. Большинство больных с IV стадией при отсутствии лечения погибают в течение 6–12 мес [3, 4].

Адрес для корреспонденции

Н.С. Петроченко
E-mail: petrochenko_nikolayy@rambler.ru

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения СМТ, включая современные средства лучевой и химиотерапии, результаты остаются неудовлетворительными. К сожалению, у 40–60% больных на момент установления диагноза злокачественного новообразования мягких тканей отмечается уже III–IV стадия заболевания, из которых не менее 80% имеют опухоли высокой степени злокачественности, что делает одно хирургическое лечение малоэффективным [5]. При II–III стадии показатель выживаемости не превышает 70% и снижается до 46% при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. При IV стадии показатель выживаемости составляет всего 19% у мужчин и 9,8% у женщин [6, 7].

Неблагоприятное течение заболевания при саркомах мягких тканей, как при многих злокачественных опухолях, во многом связано с их местно-инфильтрирующим ростом, на характер кото-

рого в свою очередь откладывает свой отпечаток гистологическая структура материнской ткани. Кроме того, СМТ конечностей к началу клинических проявлений зачастую достигает больших размеров, что затрудняет контроль над опухолью. Осуществление локального контроля опухоли нередко требует расширения объема операции, что приводит к утрате функции конечности или ампутации в 10% случаев. Однако выполнение ампутации не увеличивает выживаемость, которая в большей степени определяется развитием системной симптоматики [8].

В качестве одного из перспективных методов лечения СМТ на поздних стадиях в настоящее время рассматривается гипертермическая перфузия изолированной конечности или изолированная регионарная перфузия (ИРП) фактором некроза опухолей α (ФНО α) и мелфаланом. Этот метод в последние годы применяется все шире и во многих странах является стандартом лечения местнораспространенных и нерезектабельных сарком мягких тканей конечностей. Использование этого подхода сопровождается высокой частотой ответа опухоли на лечение, позволяя с большой вероятностью сохранить конечность [1, 3, 9–12]. В то же время работы по изучению эффективности этого метода в отечественной практике практически отсутствуют.

Цель исследования — оценка эффективности лечения пациентов с местнораспространенными саркомами мягких тканей конечностей с помощью изолированной химиотерапевтической перфузии в условиях гипертермии.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения пациентов с саркомами мягких тканей конечностей, прошедших лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2010 по 2014 г.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- основная группа — 21 больной (6 мужчин и 15 женщин, возраст от 28 до 63 лет) с саркомами мягких тканей конечностей, получившие лечение с применением изолированной регионарной перфузии;
- группа сравнения — 36 пациентов (19 женщин и 17 мужчин, возраст — от 19 до 79 лет) с саркомами мягких тканей конечностей, в лечении которых были использованы стандартные методы.

Всем больным были проведены полное клиническое обследование и гистологическая верификация болезни. Критериями включения пациентов в исследование были:

- гистологическое подтверждение саркомы мягких тканей;
- местная распространенность опухоли (нередко с прорастанием в сосудисто-нервные пучки и костную ткань) и/или наличие транзитных метастазов, единичных или множественных рецидивных узлов;
- низкая эффективность либо полное отсутствие ответа на лекарственную и лучевую терапию;

- отказ больного от ампутации/экзартикуляции в случае местнораспространенного процесса;

- общее состояние больного в пределах ECOG 0–1, активность по шкале Карновского 80–100%.

Все пациенты получили ИРП по поводу прогрессирования саркомы мягких тканей в виде локального распространения в пределах одной анатомической области. В 6 случаях опухоль находилась в мягких тканях верхней конечности, в 15 случаях — нижней конечности.

Все пациенты гистологически были верифицированы и нозологически были представлены 6 видами сарком мягких тканей. Синовиальная саркома у 8 пациентов, миксофибросаркома у 3 пациентов, липосаркома у 4 пациентов, 3 пациента с ангиосаркомой, плеоморфная саркома у 2 пациентов, и у 1 пациента рабдомиосаркома. Следует отметить, что 2 пациентки с ангиосаркомой наблюдались в РОНЦ с первично-множественными злокачественными заболеваниями. Обе пациентки получили комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. У обеих в анамнезе была произведена радикальная мастэктомия, включающая в себя помимо удаления молочной железы выполнение подмышечной лимфаденэктомии. У этих больных в последующем развился лимфостаз и отек верхней конечности. Кроме того, у одной пациентки с ангиосаркомой имелись метастазы в легкие и кости, при этом наблюдалась длительная стабилизация после химиотерапии.

Изолированная перфузия конечности была выполнена по поводу локального рецидива в 14 случаях, по поводу сочетания местного рецидива с метастазами в мягкие ткани конечности — в 2 случаях, и 5 пациентам — по поводу метастазов в мягкие ткани конечностей.

Перед выполнением перфузии пациенты получали различные виды специального лечения. Двум пациентам ранее было выполнено только хирургическое лечение, одна пациентка получила только химиотерапию, остальные больные получали комбинированное лечение. Двум пациенткам была выполнена операция регионарная лимфаденэктомия по поводу другого заболевания. У одного пациента изолированная регионарная перфузия сочеталась с иссечением рецидивной опухоли. 20 (95,2%) пациентам перфузия проводилась с применением мелфалана, в одном случае было использовано сочетанное применение мелфалана и фактора некроза опухоли (ФНО).

В группу сравнения были включены 36 пациентов с рецидивными, местнораспространенными саркомами мягких тканей конечностей, которым не применялось ИРП в комплексе лечебных мероприятий. Лечение у данной категории больных сопровождалось выполнением калечащей операции.

Чаще всего (66,7%) саркомы мягких тканей локализовались в области нижней конечности. Наиболее

часто в данной группе встречалась синовиальная саркома — 13 случаев, реже плеоморфная саркома — у 11 больных. Частота липосаркомы и злокачественной шванномы была одинакова (по 5 случаев), реже встречалась лейомиосаркома (2 случая).

У всех 36 больных отмечается прогрессирование в виде местнораспространенной рецидивной опухоли. Всем без исключения пациентам по поводу первичной опухоли были выполнены операции в виде иссечения опухоли. Четверем пациентам дополнительно проведена полихимиотерапия, 7 пациентам дополнительно была назначена лучевая терапия. Комплексное лечение получили 4 пациента.

По поводу рецидива, приведшего к ампутации, 11 пациентам было проведено сочетание ампутации с полихимиотерапией (ПХТ). Двум пациентам проводилось лечение комбинацией операции и лучевой терапии. Еще 5 пациентам было проведено комплексное лечение с добавлением лучевого лечения и полихимиотерапии.

Доза цитостатика мелфалана рассчитывалась в количестве 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности. Объем конечности высчитывается с помощью арифметических формул путем измерения окружности

конечности в отдельных точках либо погружением конечности в сосуд с жидкостью и измерением объема вытесняемой жидкости. Максимальная доза мелфалана при перфузии нижней конечности — 140 мг, верхней конечности — 70 мг.

Для перфузии создается замкнутый контур, в который включены конечность, оксигенатор, перфузионный насос и датчики (рис. 1).

Дооперационный этап лечения включал в себя подготовку оборудования к процедуре и подготовку больного к операции.

Хирургический этап заключался в канюлизации магистральных сосудов конечностей с формированием замкнутого контура. Интраоперационно выделяли магистральные артерии и вены проксимальнее опухолевого поражения. Производилась их канюлизация и подключение к аппарату искусственного кровообращения. Первичный объем заполняли перфузионной жидкостью, которая состояла из 2 л гепаринизированного 0,9% раствора NaCl. Для предотвращения сброса цитостатика в общий кровоток на основание конечности накладывали жгут.

Принципиально важным в связи с тем, что используются большие дозы химиопрепарата, являлся контроль возможной утечки химиопрепарата

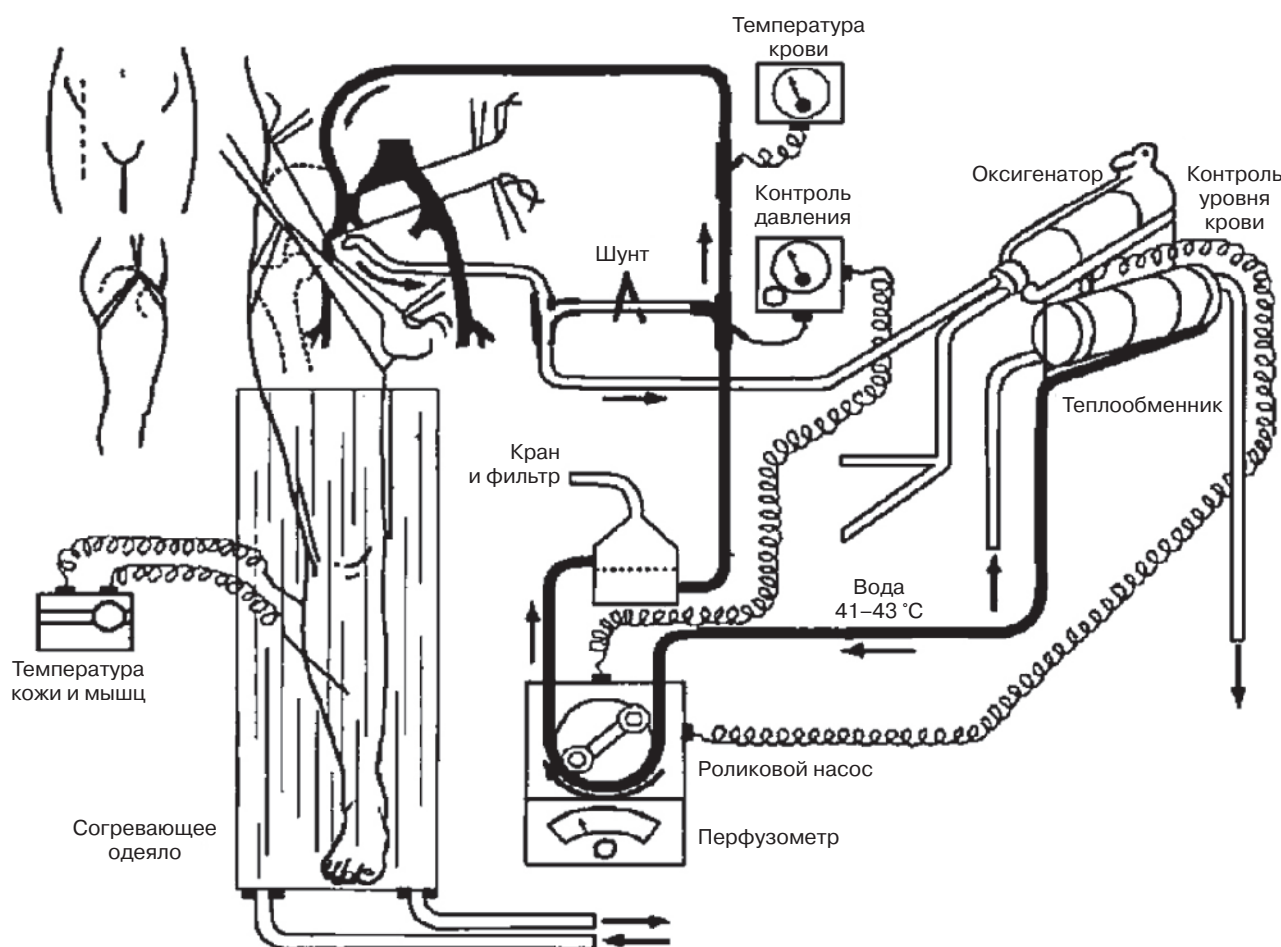


Рис. 1. Схема выполнения изолированной перфузии конечности

из конечности в системный кровоток. Для этого отслеживали увеличение количества имитатора токсического химиопрепарата вне изолированной конечности с помощью того или иного радиоактивного индикатора. В качестве такого имитатора обычно использовали радиофармпрепарат (РФП) на основе альбумина, меченного ^{99m}Tc . В некоторых европейских клиниках также применяли методику мониторинга сброса перфузионной среды в общий кровоток на основе использования меченных ^{99m}Tc эритроцитов *in vitro*. Для этого у больного накануне операции отбирали 50 мл крови, центрифугировали, после чего оставшиеся форменные элементы заливали элюатом ^{99m}Tc и инкубировали определенное время, при операции полученный раствор вводили в аппарат искусственного кровообращения.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина для получения не покидающего кровеносную систему радиоактивного индикатора была разработана и впервые в России внедрена в клиническую практику методика мечення ^{99m}Tc *in vivo* эритроцитов. Для этого коллиматором сцинтилляционным детектором проводили измерение скорости счета от радиоактивности в двух флаконах с ^{99m}Tc , полученных в лаборатории радионуклидной диагностики. В одном из них активность ^{99m}Tc составляла 80–100 МБк, а в другом 8–12 МБк ^{99m}Tc . По скорости импульсов калибровали коллиматорный детектор, откалиброванный детектор передвижного специализированного радиометра ISOMED-2166 (Дрезден, Германия) устанавливали в проекции сердца больного в 10–30 см от поверхности тела.

В начале операции в общую циркуляцию внутривенно вводили раствор нерадиоактивного пирфотеха, который создает хелатирующую оболочку на эритроцитах. Введенный ^{99m}Tc присоединялся к образуемому хелату, таким образом происходило мечение эритроцитов *in vivo*, которое не препятствовало газообмену.

После окончательной изоляции конечности (наложение жгута) РФП ^{99m}Tc -пертехнетат из первого флакона вводили в перфузионный контур, осуществляли измерение скорости счета «подсветки» от радиоактивности в конечности. Далее РФП ^{99m}Tc -пертехнетат из второго флакона вводили в системный кровоток, измеряли скорость счета.

Уровень утечки РФП — имитатора химиопрепарата — автоматически рассчитывали компьютером по простой формуле. Сохранение среднего значения уровня утечки по данным нескольких радиометрических измерений свидетельствовало о стабильной изоляции кровотока и о возможности введения химиопрепарата в АИК. Далее в ходе перфузии осуществлялось автоматическое измерение скорости счета с интервалом 20 с: стабильное увеличение скорости счета свидетельствовало об утечке РФП из

конечности (рис. 2). После этого начинали введение химиопрепарата в контур АИК.

С целью обеспечения адекватного газообмена и прогонки перфузата по всей системе замкнутого контура, а также для проверки всех составляющих системы сначала проводили перфузию только перфузионной жидкостью без химиопрепарата. Данный этап позволял произвести гепаринизацию сосудистого русла изолированной системы и предотвращал формирование тромбозов в мелких капиллярах.

Далее осуществляли перфузию цитостатиками. Мелфалан вводится в дозе 10 мг/л для нижней конечности и 14 мг/л для верхней конечности. Длительность перфузии для нижней конечности составила 60 мин, для верхней конечности — 30 мин, скорость перфузии — 35–40 мл/л объема конечности в минуту при температуре 39–40 °С.

По окончании процедуры перфузии кровь с перфузионной жидкостью в замкнутой системе собирали в резервуар. В изолированный контур, не меняя скорости перфузии, одновременно добавляли растворы для отмывания в объеме 3–6 л для нижней и 1–2 л для верхней конечности. Длительность этапа отмывания в среднем составляла около 20 мин. Критерием прекращения отмывания являлось изменение цвета циркулирующей жидкости в контуре с «красной» до «белой». В дальнейшем проводилось извлечение канюль из магистральных сосудов и восстановление целостности сосудистой стенки. Операция завершалась дренированием и ушиванием раны.

Системную токсичность выполненной процедуры оценивали в первую очередь по изменениям показателей крови. Было установлено, что токсичность ИРП не отличалась от таковой при проведении полихимиотерапии по стандартным схемам.

После проведения ИРП через 2–3 нед все больные были подвергнуты тщательному объективному и лабораторно-инструментальному осмотру. Локальный контроль проводили при помощи ультразвукового исследования пораженного участка конечности и зоны регионарного метастазирования и МРТ сегмента конечности, пораженного опухолью. Критерием эффективности являлось изменение размеров опухоли в сторону уменьшения. Для оценки эффективности применялась шкала RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Статистическую обработку полученных данных оценивали с помощью пакета программ Statistica 10.0. Выживаемость пациентов оценивали по методу Kaplan–Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log-rank теста.

Результаты исследования. Установлено, что в группе больных с саркомой мягких тканей, получивших лечение с применением методики ИРП, рецидивы и продолженный рост наблюдались у 3 (14,3%) из 21 больного в срок от 6 до 12 мес. Ме-

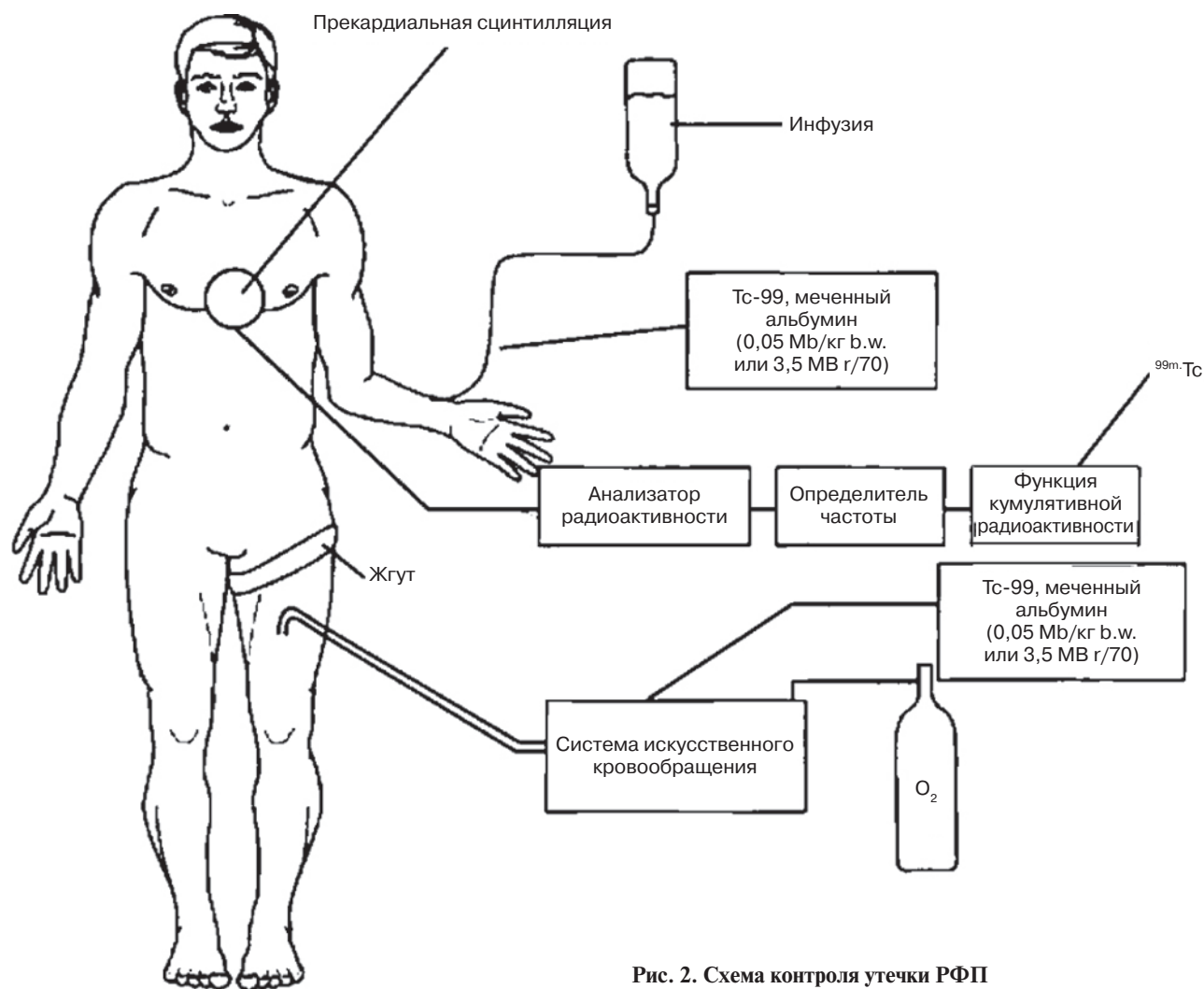


Рис. 2. Схема контроля утечки РФП

диана безрецидивной выживаемости составила 12 мес, а средний срок наблюдения безрецидивной выживаемости составил 19,4 мес. Метастазы появились у 3 (14,3%) больных, получивших лечение с применением ИРП, в срок от 5 до 10 мес. У всех трех пациентов выявлены метастазы в легких. Медиана наблюдения 15 мес. Средняя безрецидивная выживаемость 19,3 мес. Прогрессирование наступило у 4 (19%) пациентов.

Средний срок общей выживаемости 19,3 мес, медиана составила 15 мес.

В исследовательской группе пациентов с саркомой мягких тканей, получивших лечение с применением методики ИРП, из 21 больного умерли 2 (9,5%) от прогрессирования основного заболевания. Обе смерти произошли в срок 24 мес после ИРП.

При сравнении с контрольной группой летальности в первый год в обеих группах не было. Двухлетняя выживаемость в исследовательской группе составляет 90,5%, а в контрольной группе этот же показатель составляет 75%. А общая 5-летняя выживаемость в группе без ИРП составляет всего лишь 65,6%. Однако вследствие того, что в иссле-

довательской группе все случаи наблюдения носили проспективный характер со сроком наблюдения менее 5 лет, отдаленные результаты просчитать не представилось возможным. Тем не менее результаты нашего исследования позволяют высказать мнение, что процедура ИРП позволяет достичь общей 2-летней выживаемости 90,5% против 75% в контрольной группе пациентов, которым была выполнена калечащая операция.

Также в данной исследовательской группе следует отметить, что размер опухоли имеет значение, поскольку оба летальных исхода наступили у больных с опухолью больше 5 см.

Анализ частоты рецидивов у пациентов основной группы показал, что рецидивы и продолженный рост опухоли наблюдались у 3 (14,3%) из 21 больного в срок от 6 до 12 мес. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов данной группы составила 12 мес, средний срок наблюдения безрецидивной выживаемости составил 19,4 мес.

Метастазы появились у 3 (14,3%) больных, подвергнутых ИРП, в срок от 5 до 10 мес. У всех трех пациентов метастазы появились в легких. Средняя

безметастатическая выживаемость у больных основной группы составила 19,3 мес.

Оценка показателя выживаемости без прогрессирования основного заболевания у больных данной группы показала, что прогрессирование наступило у 4 (19%) пациентов из 21 больного: у двоих сочетание метастаза и рецидива, у 1 рецидив и у еще одного метастаз.

Оценка показателей общей выживаемости показала, что в этой группе из 21 больного умерли 2 (9,5%) от прогрессирования основного заболевания, обе смерти произошли в срок 24 мес. Медиана наблюдения составила 14 мес, а средний срок наблюдения составил 19,9 мес. Общая 2-летняя выживаемость составила 90,5%.

Также в данной исследовательской группе следует отметить, что размер опухоли имеет значение, поскольку оба летальных исхода наступили у больных с опухолью больше 5 см. Кроме того, следует обратить внимание на то, что все 4 случая прогрессирования заболевания после ИРП возникли в подгруппе больных с размерами опухоли более 5 см. Оценка результатов лечения больных группы сравнения показала, что двухлетняя выживаемость этих пациентов составила 75%.

Сравнение динамики смертности пациентов с местнораспространенной формой сарком мягких тканей конечностей, получивших лечение с применением изолированной перфузии и без применения данного метода, показало, что значение показателя 2-летней выживаемости в группе пациентов, получивших лечение с применением изолированной регионарной перфузии, было выше, чем в группе пациентов, получивших лечение без применения данного метода (рис. 3). Сравнение общей 2-летней выживаемости больных СМТ, кому была выполнена ИРП, и больных без ИРП с помощью long-rank

теста показало, что в основной группе значение этого показателя было статистически значимо выше ($p < 0,001$).

Анализ безопасности использованного подхода к лечению больных с СМТ показал, что у 32 (71%) пациентов отмечалась локальная токсичность I степени, у 1 пациента отмечался эпизод V степени осложнения, требующий ампутации. В 12 (26,7%) случаях отмечались осложнения II степени. Таким образом, нежелательные явления, наблюдавшиеся при лечении больных СМТ, были представлены преимущественно (97,8%) локальной токсичностью I–II степени, что не требовало специализированного лечения. Системные осложнения I–II степени отмечалось у 7 (15,6%) пациентов.

По нашему мнению, низкая частота системных осложнений, отмеченная при использовании предложенного метода лечения, связана с использованием оригинальной методики мониторинга уровня поступления химиопрепарата в системный кровоток.

Следует отметить, что прослеживалась закономерность возникновения локальных осложнений в зависимости от температурного режима ИРП. Так, у 3 пациентов при проведении процедуры температура превышала 39°C , при этом во всех случаях были отмечены вышеописанные осложнения.

Заключение. В нашей работе мы проанализировали результаты лечения 21 больного с местнораспространенными формами сарком мягких тканей конечностей, получившего лечение с применением методики изолированной регионарной перфузии. Характер заболевания, степень морфологической зрелости субстрата, распространенность заболевания были различны в каждом конкретном случае, однако имели определенное сходство, что позволило объединить их в общие группы.

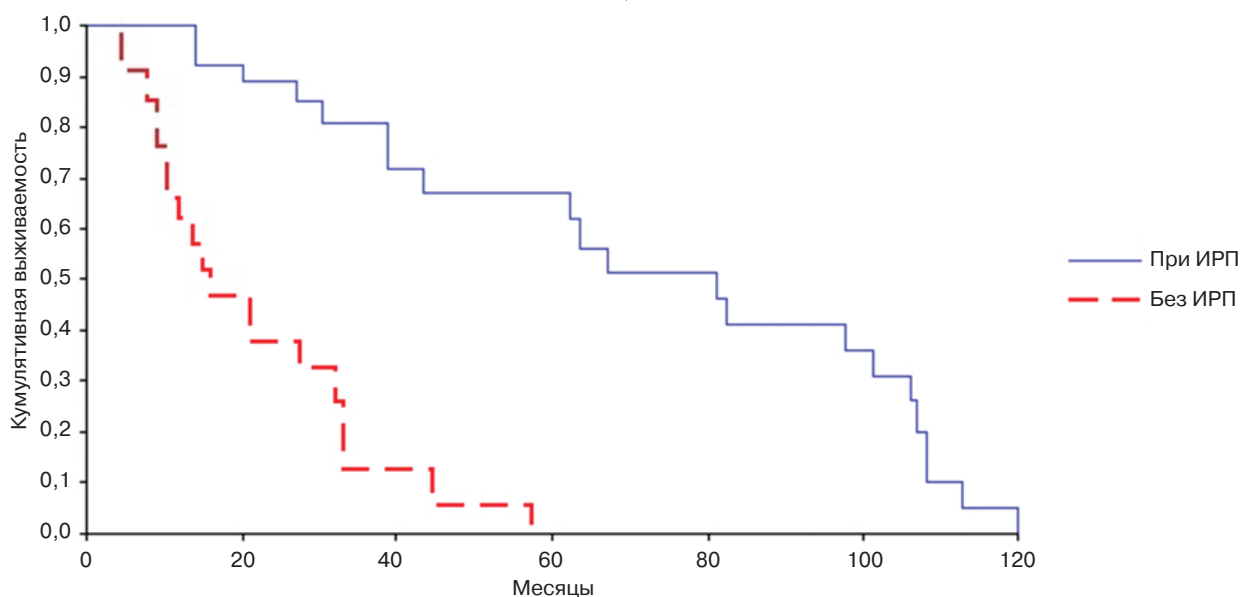


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость пациентов с саркомой мягких тканей при использовании различных методов лечения

Все больные были обречены на выполнение ка-
лечащих операций, если бы им не была выполнена
изолированная регионарная перфузия. Результатом
лечения явилась возможность сохранения конечности
и как следствие улучшение качества жизни больных.

Полученные нами результаты согласуются с дан-
ными других авторов, в исследованиях которых была
продемонстрирована высокая частота локального
ответа и высокая вероятность сохранения конечности
при СМТ с приемлемыми уровнями местной и
системной токсичности при использовании этого
подхода к лечению [11]. На сегодняшний день ИРП
широко применяется в странах Европы с целью
сохранения конечности с последующей резекцией
опухоли и радиотерапией.

В то же время данные об эффективности ИРП в
лечении СМТ, имеющиеся в литературе, получены
в исследованиях с участием различных подтипов
опухоли, как достаточно редких, так и весьма
распространенных [11]. При этом, по мнению
ряда авторов, лечение СМТ во многом зависит от
гистологического подтипа опухоли [13, 14]. При
этом гистологическая характеристика необходима
не только для планирования таргетной терапии,
но и для выбора адекватной схемы химиотерапии,
поэтому необходимо подтвердить эффективность
ИРП в лечении различных подтипов СМТ.

Deroose и соавт. (2012) проводили лечение
СМТ дистальных отделов конечностей, доля ор-
ганосохраняющих операций после ИРП составила
87% [10]. Авторы сделали заключение, что метод
эффективен у пациентов с СМТ, однако при этом
процент регрессии опухолей составил 33,4% и был
значительно ниже, чем, например, в исследовании
Schwindenhammer и соавт. (2013) — 70% [15].

У пациентов с местнораспространенными и не-
резектабельными СМТ конечностей отмечается бы-
стрый эффект от проводимой терапии в 76% случаях
(от 58 до 91%), и средние показатели сохранения
конечности составляют 84% (58–97%), локального
контроля — 50–70%, 5-летней выживаемости до
50–60% [16].

Таким образом, проведенное нами исследование
показало высокую эффективность предложенного
метода в качестве альтернативы ампутации и экзар-
тикуляции конечностей. Полученные результаты
свидетельствуют о дальнейших перспективах при-
менения процедуры изолированной регионарной
перфузии у больных с местнораспространенными
онкологическими заболеваниями, для лечения
которых исчерпаны возможности применения
стандартных методов лечения.

Выводы

1. Метод изолированной регионарной перфузии
конечности является перспективным методом лече-
ния, направленным на редукцию опухоли, преду-

преждение возникновения рецидивов заболевания,
что позволяет избежать выполнения ампутирующе-
го хирургического вмешательства.

2. Метод изолированной регионарной перфузии
у больных с местнораспространенной формой сар-
ком мягких тканей конечностей позволяет достичь
общей двухлетней выживаемости 90,5% по сравне-
нию с 75% в группе сравнения.

3. Локальная токсичность, связанная с выпол-
нением изолированной регионарной перфузии
конечности, в большинстве случаев не превышала
I и II степени по шкале Wieberdink.

4. Системная токсичность I–II степени по шкале
СТС отмечалась в небольшом количестве случаев,
что обусловлено применением оригинальной мето-
дики мониторинга уровня поступления химиопре-
парата в системный кровоток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Долгушин Б.И., Демидова Л.В., Харатишви-
ли Т.К., Буйденко Ю.В., Наркевич Б.Я., Феденко А.А.,
Бохян Б.Ю. Опыт использования методики изолиро-
ванной регионарной химиотерапевтической перфузии
конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли
кожи. 2010, № 4, с. 46–54.
2. Borden E.C., Baker L.N., Bell R.S. et al. Soft Tissue Sarcomas
of Adults. *Clinical Cancer Research*. 2003, v. 9, p. 1941–1956.
3. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., Burger J.W.,
den Bakker M.A., de Wilt J.H., Verhoef C. Long-term results
of tumor necrosis factor α and melphalan-based isolated limb
perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas.
J. Clin. Oncol. 2011, v. 29, p. 4036–4044.
4. Gronchi A. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients
treated at a single institution: local control directly impacts
survival. *Ann. Surg.* 2010, v. 251 (3), p. 506–511.
5. Weitz J., Antonescu C.R., Brennan M.F. Localized extremity
soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged
survival over time. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21, p. 2719–2725.
6. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer
J. Clin.* 2004, v. 54 (2), p. 94–109.
7. Stojadinovic A., Leung D.H., Allen P. et al. Primary adult
soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic
variables. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20 (21), p. 4344–4352.
8. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F. Com-
parison amputation with limb-sparing operations for adult soft
tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg.* 1992, v. 215 (3),
p. 269–275.
9. Deroose J.P., van Geel A.N., Burger J.W., Eggermont A.M.,
Verhoef C. Isolated limb perfusion with TNF- α and
melphalan for distal parts of the limb in soft tissue sarcoma
patients. *J. Surg. Oncol.* 2012, v. 105, p. 563–569.
10. Deroose J.P., Burger J.W., van Geel A.N., den Bakker M.A.,
de Jong J.S., Eggermont A.M., Verhoef C. Radiotherapy for
soft tissue sarcomas after isolated limb perfusion and surgical
resection: essential for local control in all patients? *Ann. Surg.
Oncol.* 2011, v. 18, p. 321–327.
11. Grunhagen D.J., de Wilt J.H., Ten Hagen T.L., Eggermont
A.M. Technology insight: utility of TNF α -based isolated limb
perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the
extremities. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006, v. 3, p. 94–103.

12. Grunhagen D.J., de Wilt J.H., Graveland W.J. et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor- α and melphalan for limb threatening soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2006, v. 106 (8), p. 1776-1784.
13. Casali P.G. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.* 2012, v. 23 (Suppl. 10), p. 167-169.
14. Eilber F.C., Rosen G., Eckardt J., Forscher C., Nelson S.D., Selch M. et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19, p. 3203-3209.
15. Schwindenhammer B., Podleska L.E., Kutritz A., Bauer S., Sien-Yi Sheu I., Taeger G. et al. The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF α : a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J. Surg. Oncol.* 2013, v. 11, p. 185.
16. 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, v. 13 (4), p. 518-524.

Статья поступила 02.11.2016 г., принята к печати 24.11.2016 г.
Рекомендована к публикации И.Р. Сафиним

COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF ISOLATED LIMB PERFUSION WITH HYPERTHERMIA IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Bokhyan B.U.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: soft tissue sarcoma, isolated regional perfusion, chemotherapy, survival, toxicity

Background. To estimate the effectiveness of locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities using an isolated perfusion chemotherapy in conditions of hyperthermia.

Methods. We performed the treatment results analysis of 57 patients with extremity soft tissue sarcomas. Patients were divided into 2 groups: first – 21 patients who received treatment with an isolated limb regional perfusion (ILP), melphalan (10 mg/l for lower limbs, and 13 mg/L for upper limb); second (control group) – 36 patients were treated with conventional methods of mutilating surgery.

During the ILP original methodology for monitoring of chemotherapy income levels in the systemic circulation was used.

Results. Patients undergoing ILP with locally advanced soft tissue sarcomas of the limbs can achieve overall 2year survival rate of 90,5% comparing to 75% in the control group.

Local toxicity in most cases did not exceed grade I and II under Wieberdink scale. Systemic grade I–II by CTC scale toxicity was observed in only few cases.

Conclusion. ILP is a promising method for the treatment of soft tissue sarcomas, contributing to the reduction of the tumor and prevent recurrence of the disease, thus avoiding performing the amputation surgery.