

ИЗОЛИРОВАННАЯ РЕГИОНАРНАЯ ПЕРФУЗИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н.С. Петроченко

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: меланوما, конечность, изолированная регионарная перфузия, выживаемость, токсичность

Выполнен анализ литературных данных о возможностях метода изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей в лечении местнораспространенной меланомы. Показано, что метод получает все большее распространение, поскольку превосходит по эффективности другие методы при лечении этого варианта опухоли. Установлено, что при использовании ИРП средняя пятилетняя выживаемость без признаков заболевания составляет 39%, при этом у пациентов, подвергшихся ИРП, была нерезектабельная опухоль с плохим прогнозом. В отношении характеристики безопасности показано, что ИРП редко сопровождается тяжелыми проявлениями местной или системной токсичности. Эти данные подтверждают безопасность ИРП и возможность применения метода в клинических условиях. Результаты исследования качества жизни пациентов после ИРП свидетельствуют о повышении его уровня после лечения этим методом. Имеются сообщения об эффективности применения метода в комплексе с хирургическим лечением опухоли. Тем не менее до настоящего времени отсутствуют доказательства того, что адьювантная ИРП продлевает срок жизни пациентов с меланомой, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований возможностей этого метода.

Введение. Меланوما кожи является относительно редкой опухолью, однако заболеваемость ею характеризуется высокими темпами роста, а самой опухоли присуще агрессивное течение, что обуславливает 80% случаев летальных исходов вследствие поражения кожи злокачественными опухолями. При этом доля меланомы в общей группе злокачественных заболеваний кожи составляет всего лишь 10% [1, 5].

Причиной агрессивности меланомы является быстрое прогрессирование в виде появления множественных метастазов как в отдаленных органах и в регионарных лимфоузлах, так и появления сателлитных метастазов в коже и мягких тканях вблизи первичной опухоли. В ряде случаев сателлиты в коже и мягких тканях проявляются без генерализации процесса. Появление транзиторных региональных метастазов у больных меланомой сопровождается рядом клинических проявлений и существенно снижает качество жизни пациента [1, 8].

С терапевтической точки зрения единственным методом лечения, который позволяет устранить симптомы и функциональные нарушения, связанные с заболеванием, является хирургическое уда-

ление метастазов [30]. Однако у части пациентов с местнораспространенной меланомой развиваются крупные метастазы (>5–10 очагов) или нейроваскулярные поражения конечности, что делает хирургическое вмешательство невозможным [24]. В случае нерезектабельной местнораспространенной меланомы конечностей в качестве одного из методов выбора лечения рассматривают в настоящее время изолированную регионарную перфузию конечности (ИРП). В течение последних десятилетий этот метод получил распространение, в литературе появилось множество статей, посвященных оценке его эффективности и безопасности [20, 29]. Однако малое количество рандомизированных контролируемых исследований, а также отсутствие контрольных групп и исследований, в которых бы было проведено сравнение результатов применения этого метода с альтернативными подходами, свидетельствуют о невысоком уровне доказательности его эффективности. Относительно низкая частота встречаемости таких клинических состояний (нерезектабельной местнораспространенной меланомы конечности) в комплексе с этическими ограничениями на применение альтернативных методов лечения (в данном случае – ампутация конечности) приводят к отсутствию высококачественных сравнительных исследований. Недостаток исследований фазы III, а

Адрес для корреспонденции

Петроченко Н. С.

E-mail: petrochenko_@nikolayy.rambler.ru

также гетерогенность подгрупп пациентов, режимов химиотерапии и критериев оценки исходов не позволяют провести полноценный мета-анализ. Тем не менее этот метод в последние годы применяется все шире, что и послужило основой проведения анализа литературных данных о возможностях применения ИРП конечностей при рассматриваемой патологии.

Цель исследования: анализ возможностей применения метода изолированной регионарной перфузии конечностей в лечении местнораспространенной меланомы.

Изолированная регионарная перфузия представляет собой хирургическую процедуру, позволяющую изолировать от общего кровотока анатомический регион (голова, легкие, печень, почки, конечности) и проводить в нем химиотерапию высокими системно переносимыми дозами цитостатических препаратов и цитокинов. Широкое применение данный метод получил при лечении злокачественных новообразований конечностей. При этом происходит выключение конечности из общего кровообращения и осуществление непосредственно в ней (в пределах пораженного органа) перфузии раствором с высокими дозами цитостатиков, избегая токсического воздействия применяемых агентов на остальной организм [15, 18].

Известно, что рецидив меланомы конечности имеет целый ряд проявлений, однако обычно он локализуется в коже либо под кожей. Вовлечение костей и мышц конечностей встречается крайне редко, однако иногда выявляется, особенно при глубоких обширных опухолевых поражениях в сочетании с метастатическим поражением лимфоузлов задней части голени, а также лимфоузлов подколенной и надвертельной областей. Генерализованная лимфаденопатия отмечается при увеличении поверхностных очагов или их слиянии. Практически во всех случаях рецидивы кожной или подкожной меланомы развиваются из лимфогенных транзиторных метастазов, направляющихся в региональный лимфатический коллектор. Этот факт был отмечен в классификации стадий American Joint Committee on Cancer, согласно которой транзиторные метастазы классифицируются как меланома III стадии [2]. Несмотря на это, локальная резекция поверхностных очагов на поверхности, появляющихся в небольших количествах или последовательно, обладает высокой эффективностью в контроле рецидивирующего заболевания даже при долгосрочном наблюдении. Однако возникают сложные ситуации, при которых стандартные методы локальной терапии не эффективны в отношении локальных очагов меланомы [28]. Неэффективна и системная химиотерапия при распространенных рецидивах меланомы в конечности, положительный эффект лучевой терапии сложно прогнозируем [16]. Определенным действием обладают новые препараты, в частности антитела, подавляющие B-raf, их эффект крайне

кратковременный. Более чем у половины пациентов отсутствует B-raf-мутация, в силу чего эти препараты не вызывают у них ответа на лечение. Кроме того, практически у 40% пациентов проявляются побочные эффекты, из-за которых возникает необходимость ограничения дозы препаратов [4, 26, 29].

Региональная химиотерапия при локальных рецидивах меланомы или транзиторных метастазах, расположенных дистальнее подмышечной впадины и паховой области, является эффективным методом терапии в тех случаях, когда хирургическая резекция не дала результатов либо выполнить ее не представляется возможным [17].

Изолированная перфузия конечности в настоящее время все шире используется во всем мире [3, 9]. Результаты систематических обзоров показывают, что ИРП обеспечивает медианное отношение шансов (OR) в отношении ответа на лечение, равное 90%. Эти данные заслуживают внимания, так как согласно им ИРП в значительной степени превосходит по эффективности другие методы — системную химиотерапию, лучевую терапию. Системная химиотерапия вызывает ответ в 15–46% случаев, не влияя при этом на общую выживаемость [10, 13, 19, 29]. Что касается паллиативной лучевой терапии (несмотря на отсутствие данных об эффективности лучевой терапии при местнораспространенной меланоме), имеются данные о том, что гипофракционированные схемы обеспечивают полную ремиссию в 59% случаев при меланоме I–III стадий, в том числе при наличии транзиторных метастазов [25, 27]. Предпринимаются попытки применения и иных методов локального воздействия (например, внутриочаговое введение интерлейкина-2, околоочаговое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и электрохимиотерапия), однако их эффективность еще предстоит оценить [14, 23, 31].

Многофакторный анализ выживаемости при применении ИРП в лечении меланомы показал, что применение интерферона, отсутствие поражений лимфоузлов и отдаленных очагов и малая локальная распространенность опухоли являются независимыми прогностическими факторами более высокого уровня общей выживаемости. Показано, что общая выживаемость женщин после ИРП выше, чем мужчин ($p > 0,027$; мужчины против женщин ОШ=1,82; 95% ДИ 1,07–3,09) [1, 7].

Оценка в качестве вторичной конечной точки частоты развития местных рецидивов показала, что их частота составила в среднем 40–50% при использовании данного метода. При этом не удалось напрямую сравнить полученные результаты с частотой рецидивов при использовании других методов терапии. Однако даже после хирургического удаления транзиторных метастазов дальнейшие местные рецидивы обнаруживаются значительно чаще — в 58% случаев [8].

Следует отметить, что до настоящего времени не было продемонстрировано влияния на общую выживаемость пациентов с меланомой ни для одного метода локального лечения этой опухоли. Было показано, что при использовании ИРП средняя пятилетняя выживаемость без признаков заболевания составляет 39%, хотя сравнительных исследований в этом аспекте до настоящего времени проведено не было. При этом исследователи подчеркивают, что у пациентов, подвергшихся ИРП, была нерезектабельная опухоль с большей опухолевой нагрузкой и изначально худшим прогнозом [5, 22].

Анализируя сведения о безопасности метода ИРП при лечении меланомы, следует отметить, что ИРП редко сопровождается тяжелыми проявлениями местной или системной токсичности, хотя отмечаются легкие проявления токсичности. В целом применение метода позволяет избежать системных токсических явлений, связанных с химиотерапией. Эти данные подтверждают безопасность ИРП и возможность применения метода в клинических условиях. Результаты исследования качества жизни пациентов после ИРП показывают, что его уровень после ИРП выше, чем в общей популяции пациентов с меланомой [21].

Имеются сообщения об эффективности применения метода в комплексе с хирургическим лечением опухоли. Так, в исследование Olofsson B.R. (2014) были включены 69 пациентов (с 1981 по 1989 г.) с первым транзиторным рецидивом, которые случайным образом были распределены в группы – группу широкой резекции (ШР, $n=36$) или группу ШР в сочетании с адьювантной ИРП (ШР + ИПК, $n=33$). Данные о 25-летнем наблюдении и о данных выживаемости были получены из Шведского регистра причин смерти [22].

Авторами было установлено, что в группе ШР+ИРП от меланомы погибли 20 человек (61%) по сравнению с 26 пациентами в группе ШР (72%) ($p=0,31$). Средняя выживаемость составила 95 мес для группы ШР+ИРП и 38 мес для группы ШР, то есть почти 5 лет разницы, хотя эти различия были статистически незначимыми ($p=0,24$) [22].

По мнению Hoekstra H.J. и соавторов (2014), показания к лечению транзиторных метастазов меланомы в конечности с помощью изолированной перфузии конечности до сих пор не определены окончательно. Авторы проанализировали опыт применения ИРП с мелфаланом (М-ИПК) и ФНО-мелфаланом (ФМ-ИПК) при транзиторных метастазах меланомы. За период с 1991 по 2012 г. ИРП была проведена 60 пациентам. Пациентам с малыми транзиторными метастазами проводили М-ИРП (10–13 мг мелфалана на литр объема конечности), а пациентам с распространенным процессом проводилась ФМ-ИРП (1–4 мг ФНО). В итоге было проведено 19 М-ИРП и 41 ФМ-ИРП. В исследовании

наблюдались 36 пациентов со стадией IIIВ, 31 – со стадией IIIВ и один пациент со стадией IV. Общая частота ответа составила 90%; полный ответ был отмечен в 27 случаях (45%), частичный ответ – в 27 случаях (45%), в 3 случаях ответ не получен (5%). После М-ИРП полный ответ развился у 6 пациентов (32%), а после ФМ-ИРП – у 21 (51%, $p=0,124$). У более молодых пациентов (<65 лет) частота полного ответа составила 69%, в группе старшего возраста его уровень был 29% ($p=0,003$) [15].

При заболевании с «низким объемом» (<5 транзиторных метастазов) частота общего ответа составила 75%, а при «высоком объеме» (≥ 5 транзиторных метастазов) – 41% ($p=0,038$). После среднего периода наблюдения в течение 15 мес (интервал 1–144) у 36 пациентов (60%) возник местный рецидив или было отмечено прогрессирование заболевания. Поражение лимфатических узлов ассоциировалось с локальным прогрессированием, отсутствием полного ответа и стадией заболевания ПС; эти факторы были предикторами прогрессирования и перехода в системное заболевание. Авторы сделали вывод, что М-ИРП является методом выбора при транзиторных метастазах, однако если речь заходит о распространенном процессе, следует применять ФМ-ИРП. Выживаемость без прогрессирования после ИРП определяется биологическим поведением транзиторных метастазов и особенностями иммунной системы пациента [15].

Ряд авторов применяют и такой вариант процедуры, как изолированная инфузия конечности (ИИК), рассматривая ее как альтернативу ИРП. Преимуществами ИИК являются техническая простота и практичность, а также хорошая переносимость (особенно актуально для пожилых пациентов) и относительная простота проведения повторных процедур. Кроме того, по сравнению с ИРП ИИК гораздо реже сопровождается осложнениями и не требует экстракорпорального шунтирования, инвазивных вмешательств или переливания крови [18]. Меньшее время проведения процедуры и относительная дешевизна отдельных сеансов делают ИИК более предпочтительным, чем ИРП, методом с экономической точки зрения. Кроме того, ИИК гораздо реже сопровождается осложнениями и токсическими проявлениями, например, компартмент-синдромом, периферической невропатией, инфекциями и тромбозом вен, что также подчеркивает экономическую целесообразность применения этого метода [17].

В работе Coventry B. и соавторов (2014) приведены результаты анализа данных 131 пациента, которых лечили в период с 1992 по 2008 г. Процедуры ИИК проводились по протоколам Sydney Melanoma Unit с использованием мелфалана. Ответ оценивался по критериям WHO, токсичность – по шкале Wieberdink. Средний возраст пациентов со-

ставил 74 года (интервал 28–100). 56% составили женщины. Общий ответ на ИИК развился в 63% случаев (полный ответ в 27%; частичный ответ в 36% случаев). В 13% случаев наблюдались токсические проявления третьей степени по шкале Wieberdink. Ампутации по поводу токсических осложнений не производились [6].

Средний период наблюдения пациентов в этом исследовании составил 24 мес; средняя выживаемость – 58 мес. Средняя выживаемость пациентов с полным ответом составила 101 мес; средняя выживаемость пациентов с частичным ответом составила 46 мес ($P=0,026$). Однофакторный анализ показал, что молодой возраст и малая толщина первичного очага по Breslow являются благоприятными прогностическими факторами. При многофакторном анализе толщина по Breslow осталась значимым предиктором ответа.

Исследование, проведенное в Австралии, показало, что пациенты, которым проводилась ИИК, гораздо реже страдали от токсических поражений конечности, при этом было зарегистрировано лишь одно долгосрочное осложнение – специфический венозный застой. Общая частота токсических осложнений при ИИК была относительно низкой (в 75% случаев оценена как 1- или 2-я степень по шкале Wieberdink). При оценке общих исходов ($n=20$) после финального эпизода ИИК токсический профиль (степень 1, 5%; степень 2, 75%; степень 3, 10%; степень 4, 10%) значительно не отличался от результатов независимого анализа эпизодов ИИК. Это указывает на то, что токсичность ИИК не изменяется в зависимости от числа процедур и не зависит от этого числа. Средний период наблюдения после первичной ИИК составил 15,9 (2,7–121,4) мес, тем самым показывая, что этот метод может дать хорошие долгосрочные результаты [12].

После завершения курса ИИК частота клинического ответа составила 70%, при этом полный ответ развился в 35% случаев, а частичный ответ пришелся на долю оставшихся 35% случаев. Заболевание стабилизировалось у 20% пациентов и продолжило прогрессировать у 10%.

В крупнейшее исследование, посвященное ИИК (Sydney Melanoma Unit), были включены 185 пациентов [17]. По результатам этого исследования общая частота ответа составила 84% (полный ответ развился в 38%, частичный ответ – в 46% случаев). После повторных сеансов ИИК ($n=48$) общая частота ответа составила 83% (полный ответ наблюдался в 23% случаев, а частичный ответ – в 60%) [17].

Первое и на данный момент единственное мультицентровое исследование, посвященное ИИК, показало чуть более низкую, чем в вышеприведенных исследованиях (Sydney Melanoma Unit), но все же удовлетворительную частоту клинического ответа на лечение 64% (полный ответ наблюдался в 31%

случаев, частичный ответ – в 33%) после одной или нескольких процедур ИИК [3].

ИИК можно комбинировать с одобренными или экспериментальными методами химиотерапии, например, с интерлейкином-2, со стандартной химиотерапией, радиотерапией, с антителами-ингибиторами серин-треонинкиназы B-Raf, с цитотоксическим T-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4), с ингибиторами лиганда-1 программируемой смерти клеток или локальной внутриочаговой терапией, например, с введением вируса Коксаки или бенгальского розового. Предполагают, что такое направление – ИИК с применением нецитотоксических агентов – является высокоперспективным для применения в клинической практике.

Несмотря на то что ИИК – это в первую очередь метод локальной терапии пораженной меланомой конечности, ее применение в терапии с высокой частотой сопровождается значительным улучшением показателей выживаемости. Исследователи предполагают, что это, возможно, свидетельствует о происходящих в организме процессах иммуномодуляции вследствие «аутовакцинации», развивающейся в результате некроза опухоли, вызванной ИИК [6]. Аналогичные данные получены и в отношении других методов локальной терапии, основанных на введении веществ в очаг или на поверхностной десенсибилизирующей терапии, например, с использованием дифенципрона, при которых наблюдалась спонтанная регрессия метастазов без инъекций [11].

Заключение. До настоящего времени отсутствуют доказательства того, что адьювантная ИРП продлевает срок жизни пациентов с меланомой высокого риска или рецидивирующей меланомой; однако мощности существующих рандомизированных исследований недостаточно для того, чтобы обнаружить разницу. Исследования последних лет посвящены системным иммунологическим эффектами ИРП, оценке эффективности комбинации региональной терапии и иммунологической терапии, что, как полагают, может послужить основой для будущих исследований, посвященных ИРП.

В целом неразрешенность многих вопросов применения ИРП в лечении меланомы, отсутствие четких схем реализации такого подхода свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и применения новых методов комбинированного и комплексного лечения этой опухоли с целью увеличения показателей выживаемости и улучшения качества жизни данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander H.R., Fraker D.L., Bartlett D.L. et al. Analysis of factors influencing outcome in patients with in-transit malignant melanoma undergoing isolated limb perfusion using modern treatment parameters. *J. Clin. Oncol.* 2010, v. 28, p. 114-118.

2. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19, p. 3635-3648.
3. Beasley G.M., Caudle A., Petersen R.P. et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J. Am. Coll Surg.* 2009, v. 208, p. 706-715.
4. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011, v. 364, p. 2507-2516.
5. Coventry B.J., Ashdown M.L. Complete clinical responses to cancer therapy caused by multiple divergent approaches: a repeating theme lost in translation. *Cancer Manag. Res.* 2012, v. 4, p. 137-149.
6. Coventry B.J., Kroon H.M., Giles M.H. et al. Australian multi-center experience outside of the Sydney Melanoma Unit of isolated limb infusion chemotherapy for melanoma. *J. Surg. Oncol.* 2014, v. 109 (8), p. 780-785.
7. Di Filippo F., Giacomini P., Rossi C.R. et al. Prognostic factors influencing tumor response, locoregional control and survival, in melanoma patients with multiple limb in-transit metastases treated with TNF-based isolated limb perfusion. *In Vivo.* 2009, v. 23, p. 347-352.
8. Dong X.D., Tyler D., Jonson J.L. et al. Analysis of prognosis and disease progression alter local recurrence of melanoma. *Cancer.* 2000, v. 88, p. 1063-1071.
9. Duprat Neto J.P., Mauro A.C., Molina A.S. et al. Isolated limb infusion with hyperthermia and chemotherapy for advanced limb malignancy: factors influencing toxicity. *ANZ J. Surg.* September 24, 2012. [Epub ahead of print.]
10. Eggermont A.M., Kirkwood J.M. Re-evaluating of the role of dacarbazine in metastatic melanoma: What have we learned in 30 years? *Eur. J. Cancer.* 2004, v. 40, p. 1825-1836.
11. Foote M.C., Burmeister B.H., Thomas J., Mark Smithers B. A novel treatment for metastatic melanoma with intralesional rose bengal and radiotherapy: a case series. *Melanoma Res.* 2010, v. 20, p. 48-51.
12. Giles M.H., Coventry B.J. Isolated limb infusion chemotherapy for melanoma: an overview of early experience at the Adelaide Melanoma Unit. *Cancer Manag. Res.* 2013, v. 5, p. 243-249.
13. Gogas H.J., Kirkwood J.M., Sondak V.K. Chemotherapy for metastatic melanoma: Time for a change? *Cancer.* 2007, v. 109, p. 455-464.
14. Green D.S., Bodman-Smith M.D., Dalgleish A.G. Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2007, v. 156, p. 337-345.
15. Hoekstra H.J., Veerman K., van Ginkel R.J. Isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: melphalan or TNF-melphalan perfusion? *J. Surg. Oncol.* 2014, v. 109 (4), p. 338-347.
16. Hong A., Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J.* 2012, v. 18, p. 203-207.
17. Kroon H.M., Moncrieff M., Kam P.C., Thompson J.F. Outcomes following isolated limb infusion for melanoma. A 14-year experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, v. 15, p. 3003-3013.
18. Kroon H.M., Thompson J.F. Isolated limb infusion: a review. *J. Surg. Oncol.* 2009, v. 100, p. 169-177.
19. Li Y., McClay E.F. Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin. Oncol.* 2002, v. 29, p. 413-426.
20. Moreno-Ramirez D., de la Cruz-Merino L., Ferrandiz L. et al. Study an treatment of locally advanced melanoma. *Actas. Dermosifiliogr.* 2009, v. 100, p. 767-779.
21. Noorda E.M., van Kreijl R.H.J., Vrouenraets B.C. et al. The health-related quality of life of long-term survivors of melanoma treated with isolated limb perfusion. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007, v. 33, p. 776-782.
22. Olofsson Bagge R., Mattsson J., Hafstrom L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities--long-term follow-up of a randomized trial. *Int. J. Hyperthermia.* 2014, v. 30 (5), p. 295-298. doi: 10.3109/02656736.2014.931601.
23. Radny P., Carola U.M., Bauer J. et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br. J. Cancer.* 2003, v. 89, p. 1620-1626.
24. Rossi C.R., Foletto M., Mocellin S. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2004, v. 11, p. 173-177.
25. Sause W.T., Cooper J.S., Rush S. et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991, v. 20, p. 429-432.
26. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N. Engl. J. Med.* 2012, v. 366, p. 707-714.
27. Stevens G., McKay M.J. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2006, v. 7, p. 575-583.
28. Testori A., Faries M.B., Thompson J.F. et al. Local and intralesional therapy of in-transit melanoma metastases. *J. Surg. Oncol.* 2011, v. 104, p. 391-396.
29. Thompson J.F., Hersey P., Wachter E. Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional rose bengal. *Melanoma Res.* 2008, v. 18, p. 405-411.
30. Vrouenraets B.C., Hart G.A.M., Eggermont A.M.M. et al. Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. *J. Am. Coll. Surg.* 1999, v. 188, p. 522-530.
31. Wolf I.H., Smolle J., Binder B. et al. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch. Dermatol.* 2003, v. 139, p. 273-276.

Статья поступила 01.07.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боянню

ISOLATED REGIONAL LIMB PERFUSION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA OF THE SKIN

Petrochenko N.S.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: melanoma, limb, isolated regional perfusion, survival, toxicity

It was performed an analysis of published data on possible methods of isolated regional perfusion (IRP) in the treatment of locally advanced extremity melanoma. It is shown that the method is becoming more common as superior to other methods in the treatment of tumors of this embodiment. It was found that when using IRP average five-year survival without signs of the disease is 39%, while in patients underwent IRP was unresectable tumor with a poor prognosis. In regard to safety performance it demonstrated that IRP is rarely accompanied by severe manifestations of local or systemic toxicity. These data confirm the safety and the possibility of using IRP method in a clinical setting. The study of patients after IRP quality of life showed an increase in its level after treatment by this method. There are reports on the efficacy of the method in combination with surgical treatment of the tumor. However, to date there is no evidence that adjuvant IRP extends the life of patients with melanoma, indicating a need for further research possibilities of this method.