

# ИЗОЛИРОВАННАЯ РЕГИОНАРНАЯ ПЕРФУЗИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н.С. Петроченко

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

*Ключевые слова:* саркомы мягких тканей, изолированная регионарная перфузия конечностей

Саркомы мягких тканей (СМТ) – гетерогенная группа опухолей, в которую включено около 50 подтипов. В большинстве случаев СМТ локализируются на конечностях. Целью исследования является анализ возможностей применения метода изолированной регионарной перфузии конечностей в лечении сарком мягких тканей. По данным крупных исследований, доля ответов после ИРП составляет 70%, в то время как полный ответ развивается в 20% случаев. Несмотря на многочисленные исследования, их довольно оптимистические результаты, проблема лечения местно-распространенных сарком мягких тканей конечностей до конца не решена. Для увеличения эффективности ИРП с мелфаланом и более широкого ее применения в практике специализированных клиник необходимо четко отработать основные параметры ее проведения, четко сформировать критерии отбора пациентов к комплексному и комбинированному лечению с применением ИРП.

Саркомы мягких тканей (СМТ) – гетерогенная группа опухолей, в которую включено около 50 подтипов. В большинстве случаев СМТ локализируются на конечностях. В США ежегодно диагностируется 8680 новых случаев СМТ, в 60% случаев эти опухоли локализируются в конечностях [2, 5]. СМТ сопровождается ранним метастазированием, уровень летальности составляет 50% [5].

Ежегодно в мире умирает около 3100 человек от злокачественных опухолей мягких тканей, летальность в течение первого года после установления диагноза составляет порядка 32,0–34,5% [5, 13, 14]. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения сарком мягких тканей, 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 [42]. 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 [5, 36].

Неблагоприятное течение заболевания при саркомах мягких тканей, как при многих злокачественных опухолях, во многом связано с их местно-инфильтрирующим ростом, на характер которого 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 [43].

Цель местного лечения сарком заключается в оперативном вмешательстве с сохранением конечности, полного удаления опухоли с достижением чистого хирургического края [37]. 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  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и мелфаланом. Этот метод в последние годы применяется все шире и во многих странах является стандартом лечения местно-распространенных и нерезектабельных сарком мягких тканей конечностей. Использование этого подхода сопровождается высокой частотой ответа опухоли на лечение, позволяя с большой вероятностью сохранить конечность [6–8, 18, 19].

Адрес для корреспонденции

Петроченко Н.С.

E-mail: petrochenko\_nikolyu@rambler.ru

Целью исследования является анализ возможностей применения метода изолированной регионарной перфузии конечностей в лечении сарком мягких тканей.

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 непереносимыми 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 [5].

ИРП используется и в лечении СМТ, при этом осуществляется введение в конечность больших доз фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) и мелфалана в условиях гипертермии. После внедрения метода в начале 90-х гг. XX в. Eggermont A.L. и соавторы (1997) сообщили о многообещающих результатах, полученных в крупном европейском мультицентровом исследовании [11].

Последующие исследования продемонстрировали высокую частоту локального ответа и высокую вероятность сохранения конечности при СМТ с приемлемыми уровнями местной и системной токсичности при использовании этого подхода к лечению [18]. На сегодняшний день ИРП широко применяется в странах Европы с целью сохранения конечности с последующей резекцией опухоли и радиотерапией. Получены данные и об отдаленных последствиях использования ИРП [39].

Опубликованные данные об эффективности и результатах ИРП получены на когортах пациентов с различными типами СМТ – в большинстве случаев при недифференцированных саркомах и подтипах липосарком. В этих исследованиях были получены данные о спорадической гистопатологической регрессии после ИРП, однако результаты существенно варьируют. Кроме того, 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 [19].

По мнению ряда авторов, лечение СМТ во многом зависит от гистологического подтипа опухоли [2]. 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 [12].

Как правило, частота клинических и патологических ответов сарком на ИРП высока, однако полученные результаты значительно расходятся. Так, по одним данным, частота СМТ ответа на ИРП в исследованиях, согласно критериям ВОЗ [24], составляет в среднем 90%, полный ответ наблюдался более чем 80% случаев [9, 10]. По данным крупных исследований, доля ответов составляет 70%, в то время как полный ответ развивается в 20% случаев [6, 7].

По-видимому, такое расхождение определяется тем, что способы оценки клинического и патологического ответов существенно различаются, что обусловлено отсутствием критериев клинического ответа, которые бы отображали истинный ответ опухоли на терапию (по данным патоморфологического исследования) [16, 17].

Показано, что ответ СМТ на ИРП зависит от генетического подтипа опухоли. Так, установлено, что транслокация t(X;18), приводящая к слиянию генов SYTSSX1 и SYT-SSX2, обнаруживается практически во всех синовиальных саркомах [13, 15, 35]. Эта мутация не встречается в других злокачественных опухолях человека, поэтому обладает высокой диагностической значимостью. Влияние транслокации на успешность лечения в настоящее время остается во многом не изученным, хотя показано, что ее наличие в определенной степени отражается на метастатическом потенциале опухоли и общей выживаемости больных [20, 27].

Главной целью хирургического лечения СМТ является щадящая резекция опухоли с чистыми хирургическими краями и сохранением конечности [37]. Следует отметить отсутствие единого мнения о размерах хирургического края резекции при данном типе опухоли. Считают, что ИРП показана только пациентам с СМТ, которым должна быть выполнена калечащая операция либо ампутация [17].

Было показано, что локальное подавление опухолевого роста после ИРП и резекции усиливается вследствие выраженного токсического воздействия процедуры лечения на периферическую часть опухоли [7].

Отмечено, что в силу специфического анатомического окружения реже удается произвести резекцию в дистальной области конечности с чистым хирургическим краем [14]. Достаточно часто опухоли определяются как «первично нерезектабельные», такие больные являются потенциальными кандидатами для проведения ИРП.

Следует отметить, что данные о состоянии края резекции были представлены только в нескольких крупных исследованиях, в которые были включены больные с СМТ проксимальной и дистальной локализации [4, 13]. В то же время в сообщениях, посвященных исключительно СМТ дистальной локализации, отсутствовала информация о состо-

янии края резекции при хирургическом лечении опухоли [34, 45].

В исследовании Schwindenhammer В. и соавторов (2013) доля не полностью резецированных опухолей после ИРП составила 38,4%, аналогичные исследователи были получены исследователями из Роттердама [8]. Также было показано, что дистальное расположение опухоли снижает резектабельность по критериям классификации остаточных опухолей R0. Установлено, что средняя ширина края при полной резекции опухоли (R0) не зависит от локализации опухоли и, как правило, имеет небольшой размер: средняя ширина при проксимальной локализации – 0,8 мм, а при дистальной – 1,2 мм [7].

Deroose J.P. и соавторы (2012) проводили лечение СМТ дистальных отделов конечностей, доля органосохраняющих операций после ИРП составила 87% [7]. 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 В. и соавторов (2013) – 70% [34].

Показано, что на эффективность рассматриваемого подхода к лечению может повлиять проведение адъювантной радиотерапии, проводятся исследования в этом направлении. Так, в исследовании Deroose J.P. и соавторов (2011) было показано, что у больных с первичной унифокальной СМТ конечности при успешной ИРП (достижение некроза >50%) с последующей резекцией R0 адъювантная радиотерапия не приводит к улучшению ситуации. У пациентов этой группы частота рецидивов составила 0. У пациентов с рецидивами СМТ (n=7), которым была произведена резекция R0, ИРП позволила достичь некроза более чем в 50% случаев, местный рецидив наблюдался в одном случае [8].

Общая частота рецидивов в исследовании Deroose J.P. и соавторов (2011) составила 21% [8], что совпадает с результатами других подобных исследований (11–34%), при этом частота рецидивов первично резецируемых опухолей варьирует в пределах от 10 до 27% [1, 3, 9, 16, 21, 30, 40, 41].

Доля пациентов с полной ремиссией в исследовании Deroose J.P. и соавторов (2011) составила 4% [8], тогда как в мультицентровом исследовании, опубликованном Eggermont А. и соавторами (1996) [10], значение этого показателя было на уровне 28%, в работе Bonvalot S. и соавторов (2009) – 30% (n=100) [1], Grabellus F. и соавторов (2009) – 15% (n=47) [17], Pennachioli E. и соавторов (2007) – 41% (n=88) [30]. Такое расхождение результатов исследователи объясняют особенностями подбора пациентов.

С началом использования в клинической практике ФНОα эффективность ИРП при лечении нерезектабельных СМТ конечностей существенно увеличилась [18, 29]. На сегодняшний день общепринятой тактикой сохранения конечности

в Европе является ИРП с отложенной резекцией опухоли. Средний временной интервал между ИРП и резекцией составляет 84 дня (42–117 дней) [38].

ИРП позволяет вводить системно непереносимую эффективную дозу ФНОα совместно с цитостатическими препаратами и локальной гипертермией, что приводит к достижению значимых результатов. У пациентов с местно-распространенными и нерезектабельными СМТ конечностей отмечается быстрый эффект от проводимой терапии в 76% случаев (от 58 до 91%) и средние показатели сохранения конечности составляют 84% (58–97%), локального контроля – 50–70%, 5-летней выживаемости – до 50–60% [38]. В то же время эффект проведения ИРП с мелфаланом без использования ФНОα снижается в среднем до 52%.

Полагают, что проведение лучевой терапии (ЛТ) в адъювантном режиме после ИРП (ФНОα + мелфалан + интерферон-γ) больным с местно-распространенными формами СМТ увеличивает период до хирургического иссечения опухоли, однако позволяет в 85% случаев выполнять органосохраняющие операции со значительным увеличением локального контроля (до 100%) без возрастания частоты осложнений со стороны послеоперационной раны [40].

Важным прогностическим фактором развития местных рецидивов СМТ является полнота резекции [31, 32]. Так, по данным Deroose J.P. и соавторов (2011), при резекции R0 или R1 с индуцированным ИРП некрозом более 50% частота местных рецидивов составила лишь 7%. При некрозе менее 50% рецидивы возникли в 33% случаев [8]. Эти различия, по мнению авторов, указывают на то, что ИРП-индуцированный некроз является важным прогностическим фактором локального рецидива. Об этом свидетельствуют и данные Grabellus F. и соавторов (2009) о том, что ИРП улучшает качество края резекции. В работе этих авторов у пациентов с резекцией R1 и некрозом >50% местные рецидивы наблюдались в 19% случаев [8]. Этот результат значительно превосходит результаты крупного исследования (n=1,041) Pisters P. и соавторов (1996), согласно которому при резекции R1 без ИРП местные рецидивы возникали с частотой 40% [32].

Существует мнение, что степень некроза не обязательно отражает эффект терапии, а является лишь присущим опухоли естественным процессом [8]. Кроме того, макроскопическая оценка состояния ткани является субъективным и неточным методом измерения. Учитывая, что некроз СМТ без терапии является независимым прогностическим фактором, можно предположить, что выраженность некроза тканей саркомы после ИРП связана с проведением терапии и может выступать в качестве прогностически значимого фактора. Это подтверждается тем, что гистологическая характеристика некроза в саркоме после ИРП отличается от таковой при спонтанном

некрозе нелеченных СМТ. МРТ, выполненная перед ИРП, показала наличие признаков центрального некроза только в 7 (12%) из 59 случаев опухолей с ИРП-индуцированным некрозом опухоли >50% [8].

Положительный эффект ионизирующего излучения при СМТ был впервые продемонстрирован Rosenberg S. и соавторами (1982) [33]. Несмотря на значительное снижение частоты локальных рецидивов СМТ после лучевой терапии (ЛТ), Yang J.C. и соавторы (1998) пришли к выводу, что пожизненный риск осложнений не позволяет применять ЛТ, несмотря на положительные эффекты этого метода [44]. Другие исследователи отмечают, что адьювантная ЛТ во всех случаях обладает значительным положительным эффектом в отношении местного контроля опухоли [38].

В то же время исследователи сходятся во мнении, что нельзя недооценивать осложнения ЛТ. Так, Hoven-Gonderie M.L. и соавторы (2008) сообщили: тяжелые осложнения развились у 2/3 пациентов после комбинированного лечения СМТ [22]. Описаны нарушения заживления ран, рецидивирующая раневая инфекция в 8–14% случаях у данной категории больных [41].

Еще одним распространенным долгосрочным осложнением радиотерапии является повреждение сосудов в 4–14% случаев [23]. Kalman P.G. и соавторы (1983) описали четыре случая отдаленных сосудистых осложнений, связанных с поражением подмышечной артерии после мастэктомии с адьювантной ЛТ спустя 10–27 лет после лечения [25]. Известно, что ЛТ может вызвать невропатию, особенно при повышении дозы облучения [22, 28]. Несмотря на то что ЛТ позволяет контролировать опухоль, некоторые авторы указывают на то, что у некоторых пациентов после резекции ее применение не приводит к улучшению результата [26].

В проспективном исследовании, проведенном Pisters P.W. и соавторами (2007), было продемонстрировано, что у пациентов с опухолью T1 после резекции R0 опухоль легко поддается контролю, поэтому можно избежать проведения ЛТ [31].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, их довольно оптимистические результаты, проблема лечения местно-распространенных сарком мягких тканей конечностей до конца не решена. В мировой практике однозначно не определены показания для применения тех или иных комбинаций методов лечения СМТ, последовательность их применения, режимы и дозы. На этом фоне изучаются новые методы лечения, в том числе гипертермическая изолированная регионарная перфузия. При этом сохраняется проблема первичной диагностики, на что указывает большая частота неоперабельных и генерализованных форм впервые выявленных опухолей. Неразрешенность многих вопросов, отсутствие четких схем в лечении делают

возможным изучение, разработку и применение новых методов комбинированного и комплексного лечения этой группы опухолей патологий с целью увеличения показателей выживаемости и улучшения качества жизни больных.

Эффективность ИРП с мелфаланом без ФНО $\alpha$  не так очевидна, однако имеет место быть при грамотном использовании данной методики в комплексе с хирургическим методом, лучевой терапией и химиотерапией при лечении больных с обширными злокачественными процессами мягких тканей и кожи конечностей. Для увеличения эффективности ИРП с мелфаланом и более широкого ее применения в практике специализированных клиник необходимо четко отработать основные параметры ее проведения, четко сформировать критерии отбора пациентов к комплексному и комбинированному лечению с применением ИРП, в том числе определить клинко-морфологические особенности опухоли, прогностически указывающие на эффективность проведения ИРП, а также оценить профилактическую значимость ИРП у больных с высоким потенциальным риском возникновения местного рецидива заболевания. Эти сведения могут позволить более тщательно подходить к отбору пациентов с саркомами мягких тканей конечностей, что приведет к улучшению объективных результатов применения ИРП с мелфаланом в комбинированном лечении данных категорий больных. Данным вопросам и посвящено настоящее исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bonvalot S., Rimareix F., Causeret S. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-MHILP) is safe and efficient. *Ann. Surg. Oncol.* 2009, v. 16 (2), p. 3350-3357.
2. 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.
3. Cherix S., Speiser M., Matter M. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non-resectable soft tissue sarcomas: long-term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients. *J. Surg. Oncol.* 2008, v. 98 (3), p. 148-155.
4. Cormier J.N., Langstein H.N., Pisters P.W. Preoperative therapy for soft tissue sarcoma. *Cancer Treat. Res.* 2004, v. 120, p. 43-63.
5. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J. Clin.* 2004, v. 54 (2), p. 94-109.
6. Deroose J.P., van Geel A.N., Burger J.W., Eggermont A.M., Verhoef C. Isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for distal parts of the limb in soft tissue sarcoma patients. *J. Surg. Oncol.* 2012, v. 105, p. 563-569.
7. 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.
8. 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  $\alpha$ - and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2011, v. 29, p. 4036-4044.
9. Eggermont A.M., de Wilt J.H., Ten Hagen T.L. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol.* 2003, v. 4, p. 429-437.
  10. Eggermont A.M., Schraffordt Kooops 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 (6), p. 756-764.
  11. Eggermont A.M., Schraffordt Kooops H., Klausner J.M. et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor- $\alpha$  for locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *Cancer Treat. Res.* 1997, v. 91, p. 189-203.
  12. 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.
  13. Eilber F.C., Dry S.M. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *J. Surg. Oncol.* 2008, v. 97, p. 314-320.
  14. Ferguson P.C. Surgical considerations for management of distal extremity soft tissue sarcomas. *Curr. Opin. Oncol.* 2005, v. 17, p. 366-369.
  15. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M., Meazza C., Gandola L., Collini P. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer.* 2004, v. 101, p. 627-634.
  16. Grabellus F., Stylianou E., Umutlu L., Sheu S.Y., Lehmann N., Taeger G., Lauenstein T. Size-based clinical response evaluation is insufficient to assess clinical response of sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNF $\alpha$  and melphalan. *Ann. Surg. Oncol.* 2012, v. 19, p. 3375-3385.
  17. Grabellus F., Kraft C., Sheu S.Y., Ebeling P., Bauer S., Lendemans S. et al. Evaluation of 47 soft tissue sarcoma resection specimens after isolated limb perfusion with TNF $\alpha$  and melphalan: histologically characterized improved margins correlate with absence of recurrences. *Ann. Surg. Oncol.* 2009, v. 16 (3), p. 676-686.
  18. Grunhagen D.J., De Wilt J.H., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M. Technology insight: utility of TNF $\alpha$ -based isolated limb perfusion to avoid amputation of unresectable tumors of the extremities. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006, v. 3, p. 94-103.
  19. 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- $\alpha$  and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2006, v. 106 (8), p. 1776-1784.
  20. Guillou L., Benhattar J., Bonichon F., Gallagher G., Terrier P., Stauffer E. et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 4040-4050.
  21. Gutman M., Inbar M., Lev-Shlush D. et al. High dose tumor necrosis factor- $\alpha$  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 (6), p. 1129-1137.
  22. Hoven-Gondrie M.L., Thijssens K.M., Geertzen J.H. et al. Isolated limb perfusion and external beam radiotherapy for soft tissue sarcomas of the extremity: long-term effects on normal tissue according to the LENT-SOMA scoring system. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, v. 15 (5), p. 1502-1510.
  23. Hoven-Gondrie M.L., Thijssens K.M., Van den Dungen J.J., et al. Long-term locoregional vascular morbidity after isolated limb perfusion and external-beam radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (7), p. 2105-2112.
  24. Jaffe C.C. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J. Clin. Oncol.* 2006, v. 24, p. 3245-3251.
  25. Kalman P.G., Lipton I.H., Provan J.L. et al. Radiation damage to large arteries. *Can. J. Surg.* 1983, v. 26 (1), p. 88-91.
  26. Khanfir K., Alzieu L., Terrier P. et al. Does adjuvant radiation therapy increase loco-regional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? *Eur. J. Cancer.* 2003, v. 39 (13), p. 1872-1880.
  27. Ladanyi M., Antonescu C.R., Leung D.H., Woodruff J.M., Kawai A., Healey J.H. et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res.* 2002, v. 62, p. 135-140.
  28. Milbeo Y., Kantor G., Laharie H. et al. Adjuvant radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremities: analysis of local control according to volume and dose. *Cancer Radiother.* 2005, v. 9 (5), p. 293-303.
  29. Noorda E.M., Vrouwenraets B.C., Nieweg O.E. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor- $\alpha$  and melphalan for patients with unresectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Cancer.* 2003, v. 98 (7), p. 1483-1490.
  30. Pennacchioli E., Deraco M., Mariani L. et al. Advanced extremity soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (2), p. 553-559.
  31. Pisters P.W., Pollock R.E., Lewis V.O. et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann. Surg.* 2007, v. 246 (4), p. 675-681.
  32. Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J. et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14 (5), p. 1679-1689.
  33. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1982, v. 196 (3), p. 305-315.
  34. 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 $\alpha$ : a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J. Surg. Oncol.* 2013, v. 11, p. 185.
  35. Shi W., Indelicato D.J., Morris C.G., Scarborough M.T., Gibbs C.P., Zlotecki R.A. Long-term treatment outcomes for patients with synovial sarcoma: a 40-year experience at the University of Florida. *Am. J. Clin. Oncol.* 2013, v. 36, p. 83-88.
  36. 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.
  37. The ESMO / European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012, v. 23 (Suppl. 7), p. 92-99.
  38. 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.
  39. Van Ginkel R.J., Thijssens K.M., Pras E. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor  $\alpha$  and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: three time periods at risk for amputation. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (4), p. 1499-1506.
  40. Vrouwenraets B.C., Keus R.B., Nieweg O.E., Kroon B.B. Complications of combined radiotherapy and isolated limb

- perfusion with tumor necrosis factor alpha +/- interferon gamma and melphalan in patients with unresectable soft tissue tumors. *J. Surg. Oncol.* 1997, v. 65 (2), p. 88-94.
41. Vrouenraets B.C., Veld G.J., Nieweg O.E. et al. Long-term functional morbidity after mild hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999, v. 25 (5), p. 503-508.
42. 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.
43. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F. Comparison amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg.* 1992, v. 215 (3), p. 269-275.
44. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R. et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 1998, v. 16 (1), p. 197-203.
45. Zeytoonjian T., Mankin H.J., Gebhardt M.C., Hornicek F.J. Distal lower extremity sarcomas: frequency of occurrence and patient survival rate. *Foot Ankle Int.* 2004, v. 25, p. 325-330.

Статья поступила 30.01.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.  
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

## ISOLETED LIMB REGIONAL PERFUSION IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE LIMBS

Petrochenko N.S.

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

*Key words:* soft tissue sarcoma, isolated regional perfusion of the limbs

Soft tissue sarcoma (STS) – a heterogeneous group of tumors, which includes about 50 subtypes. Generally STS are located on the extremities. The aim of the study is to analyze the possibility of using of isolated regional perfusion of extremities in the treatment of soft tissue sarcomas. According to major studies, the percentage of responses after the ILP is 70%, while a complete response develops in 20% of cases. Despite numerous studies and their optimistic results, the problem of the treatment of locally common extremity soft tissue sarcomas has not been fully resolved. To increase the efficiency of the ILP with melphalan and its wider use in the practice of specialized clinics the basic parameters of its implementation must be clearly worked out, a patient selection criteria for integrated and combined treatment with the use of the ILP must be clearly formed.