

Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии с гипертермией у больных с меланомой конечностей

Н.С. Петроченко, Т.К. Харатишвили, А.К. Валиев, Ю.В. Буйденко, С.М. Каспшик, Е.И. Грибкова, А.Г. Сальков
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Николай Сергеевич Петроченко Petrochenko_nikolay@rambler.ru

Введение. У пациентов с локальными рецидивами меланомы или транзитными метастазами этой опухоли, расположенными дистальнее подмышечной впадины и паховой области, в качестве одного из эффективных вариантов лечения рассматривается применение изолированной регионарной перфузии конечностей.

Цель исследования – оценка отдаленных результатов лечения пациентов с меланомой конечностей с помощью метода изолированной регионарной перфузии конечностей.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения и наблюдения 72 пациентов (12 мужчин и 60 женщин) с меланомой конечностей. Медиана возраста больных составила 56,7 года (от 25 до 78 лет). Всем пациентам проводили изолированную регионарную перфузию с гипертермией с использованием мелфалана в дозах 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности. Оценивали показатели 5-летней выживаемости, частоту возникновения рецидивов и метастазов меланомы, а также частоту выполнения ампутации конечности.

Результаты. Частота полного ответа на лечение составила 13,9 %; в большинстве случаев (в 72,2 %) наблюдалась частичная регрессия. Не было отмечено ответа на лечение лишь у 13,9 % больных. Рецидив транзитных метастазов в течение 5 лет развился у 52 (72,2 %) пациентов. Ампутация была выполнена только в 11,1 % случаев. Однолетняя выживаемость составила 91,7 %, 5-летняя выживаемость больных меланомой, которым проводилась изолированная регионарная перфузия, – 55,6 %.

Заключение. Изолированная регионарная перфузия с гипертермией с использованием мелфалана является эффективным и безопасным методом лечения меланомы в отношении отдаленных результатов, обеспечивающим 5-летнюю выживаемость больных на уровне 55,6 %, а также низкую частоту ампутаций и метастазирования.

Ключевые слова: меланома, химиотерапия, изолированная перфузия конечности, мелфалан, выживаемость, метастазирование, фактор некроза опухоли

Для цитирования: Петроченко Н.С., Харатишвили Т.К., Валиев А.К. и др. Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии с гипертермией у больных с меланомой конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):38–43. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-38-43

LONG-TERM RESULTS OF ISOLATED LIMB PERFUSION WITH HYPERTHERMIA IN PATIENTS WITH LIMB MELANOMA

N.S. Petrochenko, T.K. Kharatishvili, A.K. Valiev, Yu.V. Buydenok, S.M. Kaspshevik, E.I. Gribkova, A.G. Salkov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Nikolay Sergeevich Petrochenko Petrochenko_nikolay@rambler.ru

Introduction. In patients with local recurrences of melanoma or with transit metastases of this tumor located distal to the axilla and inguinal region, the use of isolated regional limb perfusion is considered as one of the effective treatment options.

Aim. To evaluate the long-term results of treatment extremities melanoma using the method of isolated regional perfusion of the extremities.

Materials and methods. An analysis of the treatment and observation results of 72 patients (12 men and 60 women) with melanoma of the extremities was carried out, the median age was 56.7 years (from 25 to 78 years). All patients underwent isolated regional perfusion with hyperthermia using melphalan at doses of 10 mg/l volume for the lower

limb and 13 mg/l volume for the upper limb. Patient survival for 5 years, the incidence of relapses and metastases of melanoma, as well as the frequency of limb amputation were assessed.

Results. The rate of complete response to treatment was 13.9 %, in the vast majority of cases there was a partial regression – in 72.2 % of cases. There was no response to treatment in only 13.9 % of patients.

Recurrence of transit metastases within 5 years developed in 52 (72.2 %) patients. Amputation was performed only in 11.1 % of cases. The 1-year survival rate was 91.7 %, the 5-year survival rate for melanoma patients who underwent isolated regional perfusion was 55.6 %.

Conclusion. Isolated regional perfusion under conditions of hyperthermia with melphalan is an effective and safe method of treatment in terms of long-term results of melanoma treatment, providing a 5-year patient survival rate of 55.6 %, a low rate of amputations and metastasis.

Keywords: melanoma, chemotherapy, isolated limb perfusion, melphalan, survival, metastasis, tumor necrosis factor

For citation: Petrochenko N.A., Kharatishvili T.K., Valiev A.K. et al. Long-term results of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with limb melanoma. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(1):38–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-38-43

Введение

Меланома занимает 5-е место по распространенности среди всех злокачественных опухолей. Зачастую она диагностируется только на IV стадии. Прогноз при поздних стадиях заболевания неблагоприятный: 5-летняя выживаемость при меланоме стадии IIIA составляет менее 30 % [1, 2]. До 10 % меланом могут рецидивировать с формированием локальных и регионарных поражений, которые нередко представляют собой транзитные метастазы (опухолевые узлы, расположенные в коже на расстоянии >2 см от первичной опухоли) [3, 4].

В 8-м издании руководства Американского объединенного комитета по раку (American Joint Commission on Cancer, AJCC) по стадированию меланомы транзитные метастазы (метастазы, расположенные в коже и мягких тканях на расстоянии >5 см от первичной опухоли, между меланомой и ее регионарным лимфоколлектором) отнесены к микросателлитным поражениям (МСП). Наличие МСП говорит как минимум о стадии N1c и общей стадии IIIb и выше. При образованиях N2 и N3 наличие МСП повышает стадию до N2c и N3c соответственно. В зависимости от клинической картины заболевания существуют различные варианты лечения транзитных метастазов. При небольших одиночных метастазах можно ограничиться хирургическим иссечением очага, однако при крупных опухолях одного хирургического вмешательства недостаточно.

В клинической практике наблюдаются сложные ситуации, при которых стандартные методы локальной терапии в отношении локальных очагов меланомы неэффективны [3]. В ряде случаев не является результативной и системная химиотерапия, например, при распространенных рецидивах меланомы в конечности. Эффективность лучевой терапии в подобных клинических ситуациях также невысока [4].

В качестве эффективного метода лечения при локальных рецидивах меланомы или транзитных метастазах, расположенных дистальнее подмышечной впадины

и паховой области, рассматривается изолированная региональная химиотерапия. Этот подход применяется в случаях, когда хирургическая резекция не дала результатов или выполнить ее не представляется возможным [5–7]. Одним из наиболее распространенных методов является изолированная регионарная перфузия (ИРП) конечности, которая была разработана в 1958 г. О. Creech и соавт. и используется для лечения крупных и/или мультифокальных поражений. Изолированная регионарная перфузия – это метод противоопухолевого воздействия, позволяющий провести высокодозную химиотерапию (концентрация цитостатиков в 15–25 раз выше, чем при системном введении) в изолированной конечности. Этот метод используется при местно-распространенных опухолях, при которых невозможно выполнить хирургическое лечение в связи с распространенностью процесса, в том числе при саркомах мягких тканей и меланоме [8, 9].

Стандартным препаратом, применяемым при ИРП, является мелфалан (4-[бис(хлорэтил)амино]фенилаланин), который наиболее широко используется благодаря высокой эффективности и умеренной токсичности [10–13].

Ни один из препаратов, которые обычно применяют для лечения меланомы с использованием метода ИРП, не продемонстрировал столь высокой эффективности, как мелфалан, ни при изолированном использовании, ни в комбинации с другими лекарственными средствами. При этом практически отсутствуют сведения об отдаленных результатах лечения меланомы с применением ИРП.

Цель исследования – оценка отдаленных результатов лечения пациентов с меланомой конечностей с помощью ИРП конечностей.

Материалы и методы

Выполнен анализ результатов лечения и наблюдения 72 пациентов с меланомой конечностей, прошедших

лечение в Национальном медицинском исследовательском центре им. Н.Н. Блохина с 2010 по 2021 г. Всем больным проведены полное клиническое обследование и гистологическая верификация заболевания.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- гистологическое подтверждение меланомы конечностей;
- местная распространенность опухолевого процесса;
- низкая эффективность или полное отсутствие ответа на лекарственную и лучевую терапию;
- невозможность выполнения органосохраняющего радикального хирургического лечения;
- общее состояние больного по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1 балл, активность по шкале Карновского 80–100 %.

Критериями невключения в исследование являлись:

- наличие признаков системного процесса;
- наличие отдаленных метастазов во внутренних органах.

Всем пациентам в связи с прогрессированием меланомы кожи проводили ИРП в виде локального распространения в пределах 1 анатомической области.

Медиана возраста больных, включенных в исследование (12 мужчин и 60 женщин), составила 56,7 года (от 25 до 78 лет). При этом больше всего было пациентов старше 50 лет: в возрасте 51–60 лет – 26 (44,4 %) человек, старше 60 лет – 26 (36,1 %).

Оценка локализации опухоли показала, что у 2 (2,8 %) пациентов диагностирована меланома

верхней конечности, у 70 (97,2 %) – меланома нижней конечности.

Анализ распределения больных по варианту предшествующего лечения показал, что всем проводилась различная терапия. Чаще всего (48 (66,7 %) пациентам) после хирургического вмешательства назначали адъювантную химиотерапию (см. таблицу). В 8 (11,1 %) случаях на 1-м этапе была проведена неoadъювантная химиотерапия, после чего выполнялась операция.

У всех пациентов опухоль была гистологически верифицирована.

В ходе анализа распространенности неопластического процесса у 48 (66,6 %) пациентов выявлены транзитные метастазы. Данные метастазы с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов обнаружены у 24 (33,3 %) больных.

Только ИРП проведена 48 (66,6 %) больным, ИРП с регионарной лимфаденэктомией – 24 (33,4 %).

Расчет дозы цитостатика мелфалана и ИРП проводили в соответствии с алгоритмом, подробно описанным в наших предыдущих сообщениях (10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности) [5, 6]. Системную токсичность процедуры оценивали в первую очередь по изменениям показателей крови.

Через 2–3 нед после ИРП все больные прошли тщательные объективное и лабораторно-инструментальное исследования. Локальный контроль проводился при помощи ультразвукового исследования пораженного участка конечности и зоны регионарного

Распределение пациентов с меланомой по варианту предшествующего лечения (n = 72)

Distribution of patients with melanoma per type of previous treatment (n = 72)

Лечение Treatment	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Не проводилось No treatment	2	2,8
Операция Surgery	2	2,8
Химиотерапия Chemotherapy	4	5,6
Неoadъювантная химиотерапия → операция Neoadjuvant chemotherapy → surgery	8	11,1
Неoadъювантная химиотерапия → операция → адъювантная химиотерапия Neoadjuvant chemotherapy → surgery → adjuvant chemotherapy	2	2,8
Неoadъювантная химиотерапия → операция → лучевая терапия Neoadjuvant chemotherapy → surgery → radiotherapy	6	8,3
Операция → адъювантная химиотерапия Surgery → adjuvant chemotherapy	48	66,7

метастазирования, а также визуальной оценки транзитных метастазов сегмента конечности, пораженно-го опухолью. Всем больным выполнена фотофиксация опухолевого поражения до и после проведения ИРП. Критерием эффективности процедуры было уменьшение размеров опухоли. Для оценки результатов ИРП применяли критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1).

Оценивали 5-летнюю выживаемость пациентов, частоту возникновения рецидивов и метастазов меланомы, а также частоту выполнения ампутации конечности.

Статистическую обработку полученных данных оценивали с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. При этом рассчитывали частотные показатели в абсолютных величинах и процентах. Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана–Майера.

Результаты

Согласно данным, полученным в ходе обследования пациентов, полный ответ на лечение наблюдался в 10 (13,9 %) случаях, частичная регрессия – в 52 (72,2 %). У 10 (13,9 %) больных ответа на терапию отмечено не было.

Наблюдение за пациентами, которым была выполнена ИРП, проводившееся в течение 5 лет, показало, что рецидив опухоли развился у 52 (72,2 %) больных. Ампутация выполнена в 8 (11,1 %) случаях, отдаленные метастазы диагностированы в 10 (13,9 %) случаях. Всего в течение периода наблюдения зафиксированы 32 (44,4 %) летальных исхода.

Однолетняя выживаемость пациентов с меланомой, которым проводили ИРП, составила 91,7 %, при этом через 2 года значение данного показателя снизилось до 83,3 % (см. рисунок). Трехлетняя выживаемость не-

значительно отличалась от показателя 1-летней выживаемости и составила 77,8 %. В дальнейшем наблюдалось более выраженное снижение этого показателя: до 63,9 % через 4 года. Пятилетняя выживаемость больных меланомой, которым проводили ИРП, составила 55,6 %.

Изолированная регионарная перфузия направлена на увеличение качества жизни пациентов за счет сохранения конечности. Анализ наших данных показал, что использование этого метода не оказывает отрицательного влияния на выживаемость пациентов и значительно улучшает показатели качества жизни.

Обсуждение

На сегодняшний день результаты применения метода ИРП при меланоме варьируют в широких пределах, предположительно, в зависимости от популяции пациентов и используемых препаратов. В одноцентровых исследованиях сообщалось об общей частоте ответа на лечение на уровне 81–100 %, частоте полного ответа на уровне 39–82 % [13–15]. Согласно результатам многоцентрового исследования ACOSOG Z0020, частота полного ответа составила 25 %, что существенно ниже значений этого показателя, полученных в ходе ранее проведенных исследований [15].

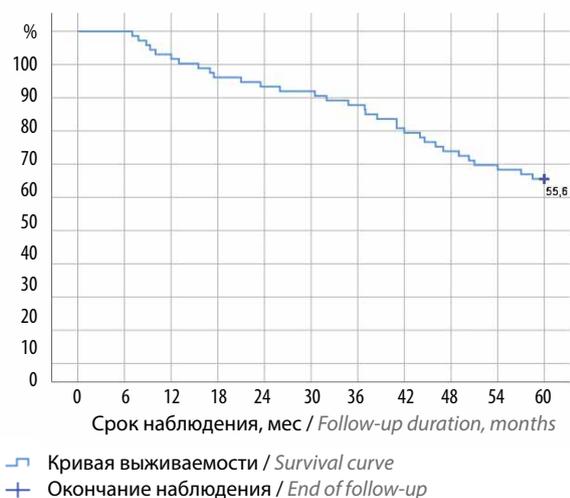
Результаты нашего исследования показали высокую эффективность применения ИРП конечностей у пациентов с местно-распространенной формой меланомы кожи. Частота полного ответа на лечение составила 13,9 %, в абсолютном большинстве случаев (у 72,2 % больных) наблюдалась частичная регрессия. Не было отмечено ответа на лечение лишь у 13,9 % больных.

Рецидив транзитных метастазов в течение 5 лет развился у 52 (72,2 %) больных. Ампутация выполнена только в 11,1 % случаев. Однолетняя выживаемость составила 91,7 %, 5-летняя выживаемость больных меланомой, которым проводилась ИРП, – 55,6 %.

Результаты, полученные другими авторами, значительно расходятся. Так, по данным D.J. Grunhagen и соавт. (2004), частота развития рецидивов после гипертермической ИРП в течение 1 года составила 50–60 %, а общая 5-летняя выживаемость оставалась в пределах 30–40 % [16].

Было показано, что частота рецидивов транзитных метастазов после ИРП составляет около 50 % [17].

В исследовании M. Madu и соавт. (2017) выполнен ретроспективный анализ данных 91 пациента, которым в 2000–2016 гг. проведена изолированная перфузия конечности по поводу транзитных метастазов меланомы стадии ППВ/С. Авторы оценили исходные показатели пациентов и характеристики режимов лечения, выживаемость без локальных рецидивов и опухоль-специфическую выживаемость. Общая частота ответа составила 81 %, при этом полный ответ наблюдался в 47 % случаев. Выживаемость без локальных рецидивов также не отличалась и составила у пациентов с полным



Общая выживаемость пациентов с меланомой
Overall survival of patients with melanoma

ответом в среднем около 16 мес. Медиана опухоль-специфической выживаемости была равна 38 мес [9].

L.A. Dossett и соавт. (2016) провели ретроспективный обзор данных пациентов, которым в качестве первичной терапии по поводу транзитных метастазов меланомы была выполнена изолированная инфузия (ИИК) или ИРП конечности. Выраженность клинического ответа определялась спустя 3 мес после лечения. Всего в исследование были включены 203 пациента: в группу ИИК вошли 94 больных, в группу ИРП – 109. Группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов. Общий ответ на лечение зарегистрирован у 53 % пациентов, которым выполняли ИИК, и у 80 % пациентов после ИРП ($p < 0,001$). Медиана общей выживаемости больных группы ИИК составила 46 мес, группы ИРП – 40 мес ($p = 0,31$) [18].

Систематический обзор с участием более 2000 пациентов, которым была выполнена ИРП, показал, что медиана частоты объективного ответа (общая эффективность терапии, процентное соотношение количества пациентов с полным и частичным ответами и общего количества пациентов) составила 90 %, а медиана полного ответа – 58 %, при этом добавление фактора некроза опухоли α (ФНО α) сопровождалось увеличением эффективности лечения [17]. Согласно результатам рандомизированного исследования, в которое вошли 64 пациента, получавших мелфалан (контрольная группа), комбинацию мелфалана с ФНО α или комбинацию

мелфалана с ФНО α /интерфероном γ (ИФН γ), частота объективного ответа на мелфалан, мелфалан/ФНО α и мелфалан/ФНО α /ИФН γ составила 78, 91 и 100 % соответственно [19].

Установлено, что ответ на ИРП при меланоме конечностей зависит от стадии заболевания. В частности, лучший ответ был зарегистрирован у пациентов с транзитными метастазами и отсутствием поражения лимфатических узлов. При вовлечении в патологический процесс лимфатических узлов эффективность ИРП была ниже; минимальная эффективность метода наблюдалась у пациентов с заболеванием IV стадии. Сопоставимые результаты были получены и в других исследованиях, что объясняется агрессивностью меланомы [20–24]. Показано, что при повторном проведении ИРП частота ответа составляет от 72 до 96 % [24].

Заключение

В целом проведенное исследование показало высокую эффективность метода ИРП в отношении отдаленных результатов лечения меланомы. Его применение позволяет значительно снизить частоту ампутации конечностей у пациентов с этой патологией. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования и оценки результатов использования ИРП у больных с местно-распространенными онкологическими заболеваниями, для лечения которых исчерпаны возможности применения стандартных методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472–92. DOI: 10.3322/caac.21409
- Pawlik T.M., Ross M.I., Johnson M.M. et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):587–96. DOI: 10.1245/ASO.2005.05.025
- Testori A., Faries M.B., Thompson J.F. et al. Local and intralesional therapy of in-transit melanoma metastases. *J Surg Oncol* 2011;104(4):391–6. DOI: 10.1002/jso.22029
- Hong A., Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J* 2012;18(2):203–7. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31824b241a
- Петроченко Н.С. Изолированная регионарная перфузия в комбинированном лечении пациентов с меланомой кожи конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2015;2:12–6. Petrochenko N.S. Isolated regional perfusion in combined treatment of patients with extremity skin melanoma. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors = Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi* 2015;2:12–6. (In Russ.).
- Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Буйденко Ю.В., Алиев М.Д. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с меланомой кожи конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2016;3:34–40. Haratishvili T.K., Petrochenko N.S., Bujdenok Yu.V., Aliev M.D. Comparative study of the clinical efficacy and safety of the method of isolated perfusion of limbs with hyperthermia in patients with melanoma of the skin of the limbs. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors = Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi* 2016;3:34–40. (In Russ.).
- Koon H.M., Huismans A., Waugh R.C. et al. Isolated limb infusion: technical aspects. *J Surg Oncol* 2014;109(4):352–6. DOI: 10.1002/jso.23540
- Creech O., Kremenz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148(4):616–32. DOI: 10.1097/0000658-195810000-00009
- Madu M.F., Deken M.M., van der Hage J.A. et al. Isolated limb perfusion for melanoma is safe and effective in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 2017;24(7):1997–2005. DOI: 10.1245/s10434-017-5803-9
- Nieweg O.E., Kroon B.B. Isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. *J Surg Oncol* 2014;109(4):332–7. DOI: 10.1002/jso.23558
- Grunhagen D.J., Kroon H.M., Verhoef C. Perfusion and infusion for melanoma in-transit metastases in the era of effective systemic therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;e528–34. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e528
- Sanki A., Kam P.C., Thompson J.F. Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: a reflection of tumor biology. *Ann Surg* 2007;245(4):591–6. DOI: 10.1097/01.sla.0000251746.02764.fc

13. 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-alpha-based isolated limb perfusion. *In Vivo* 2009;23(2):347–52.
14. Raymond A.K., Beasley G.M., Broadwater G. et al. Current trends in regional therapy for melanoma: lessons learned from 225 regional chemotherapy treatments between 1995 and 2010 at a single institution. *J Am Coll Surg* 2011;213(2):306–16. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.013
15. Cornett W.R., McCall L.M., Petersen R.P. et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4196–201. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.5152
16. Grunhagen D.J., Brunstein F., Graveland W.J. et al. One hundred consecutive isolated limb perfusions with TNF-alpha and melphalan in melanoma patients with multiple in-transit metastases. *Ann Surg* 2004;240(6):939–47. DOI: 10.1097/01.sla.0000146147.89667.ed
17. Moreno-Ramirez D., de la Cruz-Merino L., Ferrandiz L. et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15(4):416–27. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0325
18. Dossett L.A., Ben-Shabat I., Olofsson Bagge R., Zager J.S. Clinical response and regional toxicity following isolated limb infusion compared with isolated limb perfusion for in-transit melanoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23(7):2330–5. DOI: 10.1245/s10434-016-5150-2
19. Lienard D., Eggermont A.M., Koops H.S. 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;9(5):491–502. DOI: 10.1097/00008390-199910000-00009
20. Kroon H.M., Coventry B.J., Giles M.H. et al. Australian multicenter study of isolated limb infusion for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1096–103. DOI: 10.1245/s10434-015-4969-2
21. Noorda E.M., Vrouenraets B.C., Nieweg O.E. et al. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg* 2004;139(11):1237–42. DOI: 10.1001/archsurg.139.11.1237
22. 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;109(4):338–47. DOI: 10.1002/jso.23552
23. Deroose J.P., Grunhagen D.J., van Geel A.N. et al. Long-term outcome of isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha for patients with melanoma in-transit metastases. *Br J Surg* 2011;98(11):1573–80. DOI: 10.1002/bjs.7621
24. Grunhagen D.J., van Etten B., Brunstein F. et al. Efficacy of repeat isolated limb perfusions with tumor necrosis factor alpha and melphalan for multiple in-transit metastases in patients with prior isolated limb perfusion failure. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):609–15. DOI: 10.1245/ASO.2005.03.060

Вклад авторов

Н.С. Петроченко: разработка дизайна исследования;
 Т.К. Харатишвили, А.К. Валиев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Ю.В. Буйденко, М.С. Каспшик: написание текста статьи;
 Е.И. Грибкова, А.Г. Сальков: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

N.S. Petrochenko: research design development;
 T.K. Kharatishvili, A.K. Valiev: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;
 Yu.V. Buydenok, M.S. Kaspshik: article writing;
 E.I. Gribkova, A.G. Salkov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Петроченко / N.S. Petrochenko: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>
 Т.К. Харатишвили / T.K. Kharatishvili: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>
 А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>
 Ю.В. Буйденко / Yu.V. Buydenok: <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>
 М.С. Каспшик / S.M. Kaspshik: <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>
 Е.И. Грибкова / E.I. Gribkova: <https://orcid.org/0000-0003-4965-5799>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 22 от 12.11.2009 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 22 of 12.11.2009).

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 23.12.2022. **Принята к публикации:** 16.01.2023.

Article submitted: 23.12.2022. **Accepted for publication:** 16.01.2023.