



Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с саркомами мягких тканей

Т.К. Харатишвили¹, Н.С. Петроченко¹, Е.И. Грибкова^{2,✉}, Ю.В. Буйденко¹,
С.М. Каспшик¹, М.Д. Алиев³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115522, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
2-й Боткинский пр-д, д. 3, г. Москва, 125284, Россия

Аннотация

При местнораспространенных саркомах мягких тканей (СМТ) конечностей, большой размер которых не позволяет осуществить резекцию опухоли с сохранением конечности, в качестве одного из эффективных вариантов лечения рассматривается изолированная перфузия конечности (ИПК).

Цель. Проанализировать отдаленные результаты лечения пациентов с местнораспространенными СМТ конечностей с использованием ИПК с мелфаланом в условиях гипертермии.

Материалы и методы. В проспективное когортное клиническое исследование включены 42 пациента с СМТ. Всем пациентам проводилась ИПК с мелфаланом, в одном случае – в комбинации с фактором некроза опухоли α . В 8 случаях (19%) дополнительно выполнена лимфодиссекция. Оценена выживаемость в течение 5 лет с помощью метода Каплана – Майера.

Результаты. Медиана возраста всех пациентов составила 50 лет (от 24 до 80 лет), среди пациентов преобладали женщины – 32 (76%). СМТ верхней конечности диагностирована у 14 пациентов (33%), нижней конечности у 28 (67%). Степень злокачественности G3 верифицирована у 34 (81%) пациентов, у остальных – G2. У большинства пациентов выявлена рецидивная опухоль – в 34 (81%) случаях. Все участники получали предшествующее лечение: оперативное лечение в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией – 36 (86%), только химиотерапию – 2 (5%), только оперативное лечение – 4 (9%) пациента. В течение 5 лет рецидив опухоли развился у 20 (48%) пациентов, ампутация была произведена 10 (24%) пациентам, отдаленные метастазы диагностированы у 4 (10%) больных. Среднее время развития рецидива после проведения ИПК составило $9,3 \pm 3,5$ мес. Общая выживаемость через 1, 2, 3, 4 и 5 лет составила 98, 88, 86, 74 и 67% соответственно.

Заключение. ИПК в условиях гипертермии с мелфаланом является эффективным методом лечения СМТ конечностей: общая 5-летняя выживаемость составляет 67% при низкой частоте ампутаций и метастазирования.

Ключевые слова: химиотерапия; мелфалан; общая выживаемость; метастазирование; ампутация; фактор некроза опухоли

Рубрики MeSH:

МЯГКИХ ТКАНЕЙ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИКА

МЯГКИХ ТКАНЕЙ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ТЕРАПИЯ

САРКОМА – ДИАГНОСТИКА

САРКОМА – ТЕРАПИЯ

ГИПЕРТЕРМИЯ ИСКУССТВЕННАЯ – МЕТОДЫ

ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА, РЕГИОНАРНАЯ ПЕРФУЗИОННАЯ – МЕТОДЫ

КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для цитирования: Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Грибкова Е.И., Буйденко Ю.В., Каспшик С.М., Алиев М.Д. Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией

у больных с саркомами мягких тканей. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 31–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.31-38>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Грибкова Елизавета Игоревна, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (960) 536-63-67

E-mail: gribkovaei@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 10.04.2023

Принята: 19.05.2023

Дата печати: 07.07.2023

Long-term outcomes of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with soft tissue sarcomas

Teimuraz K. Kharatishvili¹, Nikolay S. Petrochenko¹, Elizaveta I. Gribkova^{2,✉}, Yuri V. Buidenok¹, Stepan M. Kaspshik¹, Mamed D. Aliyev³

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre
3, 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia

Abstract

In case of locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities (STS), the large size of which does not allow resection with preservation of the limb, isolated regional perfusion (IRP) of the limb is considered as one of the effective treatment options.

Aim. To evaluate the long-term outcomes of IRP with melphalan under conditions of hyperthermia for treatment of locally advanced STS of the extremities.

Materials and methods. We conducted a prospective cohort clinical study that included 42 patients with STS of the extremities. All patients underwent IRP with melphalan, in one case – in combination with tumor necrosis factor alpha. Additional lymph node dissection was performed in 8 cases (19%). The 5-year overall survival was estimated by the Kaplan-Meier method.

Results. The median age of the patients was 50 years (from 24 to 80 years), women predominated – 32 (76%). STS of the upper limb was diagnosed in 14 patients (33%), of the lower limb in 28 (67%). G3 grade was verified in 34 (81%) patients, in the rest – G2. Most patients had a recurrent tumor – in 34 (81%) cases. All patients received previous treatment: surgery in combination with chemotherapy and / or radiation therapy – 36 (86%), chemotherapy alone – 2 (5%), surgery alone – 4 (9%) patients. Within 5 years, tumor recurrence developed in 20 (48%) patients, amputation was performed in 10 (24%) patients, distant metastases were diagnosed in 4 (10%) patients. The mean time to relapse after IPC was 9.3 ± 3.5 months. Overall survival at 1, 2, 3, 4, and 5 years was 98%, 88%, 86%, 74%, and 67%, respectively.

Conclusion. IRP under conditions of hyperthermia with melphalan is an effective method for the treatment of STS of the extremities: the overall 5-year survival rate is 67% with a low rate of amputations and metastasis.

Keywords: chemotherapy; melphalan; overall survival; metastasis; amputation; tumor necrosis factor

MeSH terms:

SOFT TISSUE NEOPLASMS – DIAGNOSIS

SOFT TISSUE NEOPLASMS – THERAPY
 SARCOMA – DIAGNOSIS
 SARCOMA – THERAPY
 HYPERTHERMIA, INDUCED – METHODS
 CHEMOTHERAPY, CANCER, REGIONAL PERFUSION – METHODS
 FOLLOW-UP STUDIES

For citation: Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Gribkova E.I., Buidenok Yu.V., Kaspshik S.M., Aliyev M.D. Long-term outcomes of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with soft tissue sarcomas. Sechenov Medical Journal. 2023; 14(2): 31–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.31-38>

CONTACT INFORMATION:

Elizaveta I. Gribkova, postgraduate student, Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (960) 536-63-67

E-mail: gribkovaei@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 10.04.2023

Accepted: 19.05.2023

Date of publication: 07.07.2023

Список сокращений:

ИПК – изолированная перфузия конечности

СМТ – саркома мягких тканей

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

На саркомы мягких тканей (СМТ) приходится около 1% всех злокачественных опухолей у взрослых пациентов. При этом СМТ представляют собой гетерогенную группу опухолей, в составе которой более 50 гистологических подтипов с различными биологическими и молекулярными характеристиками [1]. Соответственно, при СМТ одна и та же схема лечения может иметь разную эффективность [2].

СМТ может поражать любую область, однако наиболее часто (60% наблюдений) развивается в конечностях. В 6–10% случаев такие саркомы являются местнораспространенными [3, 4]. Поскольку ампутация конечности не позволяет добиться значимого улучшения общей выживаемости по сравнению с консервативными вариантами лечения СМТ, последние являются предпочтительными [5]. При саркомах высокого риска на дооперационном этапе часто применяется мультимодальный подход к лечению, включающий использование неoadъювантной лучевой терапии и/или химиотерапии, что позволяет добиться улучшения локального контроля и общей выживаемости.

При местнораспространенных СМТ, большой размер которых не позволяет осуществить резекцию опухоли с сохранением конечности, в качестве одного из эффективных вариантов лечения рассматривается изолированная перфузия конечности (ИПК)

с мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) [6].

Для увеличения проникновения цитостатика в опухолевую клетку и увеличения эффективности ИПК используется местная гипертермия. Эффективность метода была показана в 1996 г. в ходе многоцентрового европейского исследования: частота сохранения конечностей у пациентов с СМТ составила 82% при общей частоте ответа на лечение 82% [7].

Со временем метод претерпел определенные технические изменения, в настоящее время ИПК по-прежнему выполняется в ряде специализированных центров в разных странах. Однако с 1990-х годов значимых успехов в разработке альтернативных схем фармакотерапии, которая применяется в рамках протоколов проведения ИПК, достигнуто не было. Кроме того, технические аспекты выполнения перфузии в разных медицинских учреждениях отличаются.

Практически отсутствуют сведения об отдаленных результатах лечения СМТ с использованием ИПК.

Цель исследования: анализ отдаленных результатов лечения пациентов с местнораспространенными СМТ конечностей с использованием ИПК с мелфаланом в условиях гипертермии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное клиническое исследование с вмешательством. Исследование одобрено локальным Комитетом по этике (протокол № 22 от 12 ноября 2009 г.). Представленная работа является продолжением опубликованной нами ранее работы [8]. Поточная диаграмма включения пациентов в исследование представлена на рисунке 1. Исходно для участия в исследовании оценены 315 пациентов с гистологически подтвержденной СМТ конечностей, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 01.01.2010 по 31.12.2021 г. Критериям включения соответствовали 42 пациента, ни у одного из них не отмечено наличия отдаленных метастазов (рис. 1).

Методика изолированной перфузии конечности

Всем пациентам проводилась ИПК с мелфаланом, в одном случае (2%) – в комбинации с ФНО- α (препарат был ввезен с разрешения Минздрава России). В 8 случаях (19%) дополнительно выполнена лимфодиссекция. Расчет дозы цитостатика и процедуру ИПК проводили в соответствии с алгоритмом, подробно описанным в нашем предыдущем сообщении [8]. Для перфузии создавали замкнутый контур, в который включалась конечность, оксигенатор, перфузионный насос и датчики. Осуществляли канюлизацию магистральных сосудов конечностей с формированием замкнутого контура. Доза мелфалана составила 10 мг/л для нижней конечности и 13 мг/л для верхней

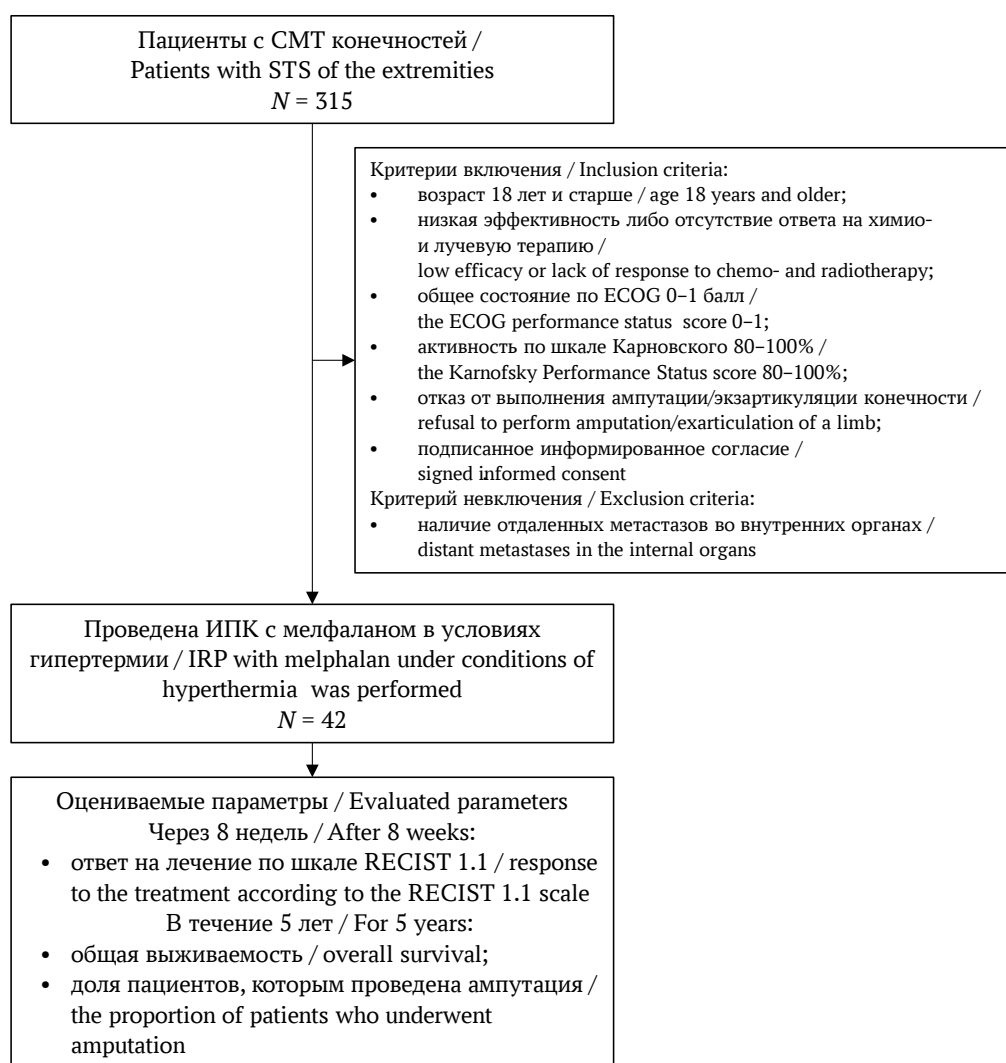


РИС. 1. Поточная диаграмма включения пациентов в исследование

FIG. 1. Study enrollment flowchart

Примечание: СМТ – саркома мягких тканей; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная онкологическая группа, оценка по шкале функционального статуса; ИПК – изолированная перфузия конечности; RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей.

Note: STS – soft tissue sarcoma; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IRP – isolated regional perfusion; RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

конечности, длительность перфузии для нижней конечности составила 60 минут, для верхней конечности – 30 минут, скорость перфузии – 35–40 мл/л объема конечности в минуту при поддерживаемой температуре конечности 39–40 °С.

Оцениваемые параметры

Через 8 недель после проведения ИПК выполнялся контроль пораженного участка конечности и зоны регионарного метастазирования с помощью ультразвукового исследования. Для оценки эффективности лечения применялась шкала RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей)¹. Все пациенты наблюдались 5 и более лет, оценена общая выживаемость в течение 5 лет.

Статистическая обработка данных

Использованы методы дескриптивной статистики. Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа пациентов с наличием признака и доли, выраженной в процентах от общей численности группы. Непрерывные переменные оценены на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка и представлены в виде среднего и стандартного отклонения или медианы, минимального и максимального значений. Выживаемость оценена с помощью метода Каплана – Майера с использованием программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 50 лет (от 24 до 80 лет), среди пациентов преобладали женщины – 32 (76%). У 14 пациентов (33%) диагностирована СМТ верхней конечности, у 28 (67%) – нижней конечности.

По результатам гистологического исследования были выявлены четыре вида СМТ (табл. 1). Почти у половины пациентов установлен диагноз синовиальной саркомы, миксофибросаркома и липосаркома диагностированы с одинаковой частотой – по 8 (19%) случаев, ангиосаркома – у 6 (14%) пациентов. Степень злокачественности опухоли G3 верифицирована у 34 (81%) пациентов, у остальных – G2.

Изучение характера неопластического процесса позволило установить, что у абсолютного большинства пациентов выявлена рецидивная опухоль – в 34 (81%) случаях (табл. 1). Из них метастазы в регионарных лимфатических узлах диагностированы у 4 и метастазы в мягких тканях – у 4 пациентов.

Все участники исследования получали предшествующее лечение, варианты которого представлены в таблице 1. Оперативное лечение в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией получило большинство

пациентов – 36 (86%), только химиотерапию – 2 (5%), только оперативное лечение – 4 (9%) пациента.

Оценка эффективности лечения

Анализ результатов лечения по данным ультразвукового исследования через 8 нед. после операции по шкале RECIST 1.1 показал, что полная регрессия наблюдалась у 8 пациентов, частичная у 18 и у оставшихся 16 больных отмечена стабилизация процесса, случаев прогрессирования не наблюдалось (табл. 2).

Наблюдение, проводившееся в течение 5 лет, показало, что рецидив опухоли развился у 20 пациентов, ампутация была произведена 10 пациентам, отдаленные метастазы диагностированы у 4 больных. Среднее время развития рецидива после проведения ИПК составило $9,3 \pm 3,5$ мес.

Анализ кривой Каплана – Майера показал, что односторонняя выживаемость составила 98%, в то время как через два года значение снизилось до 88% (рис. 2). Трехлетняя выживаемость незначительно отличалась от предыдущего значения, составив 86%, в дальнейшем наблюдалось более выраженное снижение этого показателя до 74% через 4 года, уровень 5-летней выживаемости больных СМТ, которым проводилась ИПК, составил 67%.

ОБСУЖДЕНИЕ

При СМТ прогноз заболевания определяется их гистологическим типом и степенью злокачественности опухоли [1, 3]. Выживаемость в течение 5 лет

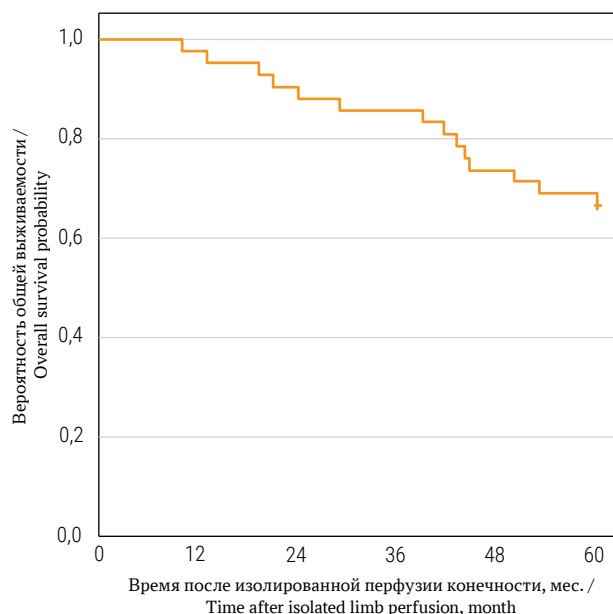


РИС. 2. Общая выживаемость пациентов с саркомой мягких тканей после проведения изолированной перфузии конечности с мелфаланом

FIG.2. Overall survival of the patients with soft tissue sarcoma after isolated limb perfusion with melphalan

¹ <https://recist.eortc.org/> Дата обращения: 01.11.2022.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics of the patients

Характеристики / Characteristics	Число пациентов / Number of the patients n=42	Доля от общего числа / Share of the total number
Гистологический вариант саркомы мягких тканей / Histological type of soft tissue sarcoma		
Синовиальная саркома / Synovial sarcoma	20	48%
Миксофибросаркома / Мухофибросаркома	8	19%
Липосаркома / Liposarcoma	8	19%
Ангиосаркома / Angiosarcoma	6	14%
Стадия опухоли / Tumor grade		
G2	8	19%
G3	34	81%
Характеристики опухоли / Tumor characteristics		
Первичная опухоль / Primary tumor	8	19%
с метастазами в регионарные лимфатические узлы / with metastases to regional lymph nodes	2	5%
с метастазами в мягкие ткани / with metastases to soft tissue	1	2%
Рецидив опухоли / Tumor recurrence	34	81%
с метастазами в регионарные лимфатические узлы / with metastases to regional lymph nodes	4	10%
с метастазами в мягкие ткани / with metastases to soft tissue	4	10%
Вариант предшествующего лечения / Previous treatment		
Операция / Surgery	4	10%
Химиотерапия / Chemotherapy	2	5%
Неoadъювантная химиотерапия → операция / Neoadjuvant chemotherapy → surgery	2	5%
Неoadъювантная химиотерапия → операция → лучевая терапия / Neoadjuvant chemotherapy → surgery → radiotherapy	10	24%
Лучевая терапия → операция / Radiotherapy → operation	2	5%
Операция → адъювантная химиотерапия / Surgery → adjuvant chemotherapy	8	19%
Операция → лучевая терапия / Surgery → radiotherapy	14	33%

Таблица 2. Эффективность изолированной перфузии конечности с мелфаланом у пациентов с саркомой мягких тканей
Table 2. Efficacy of isolated limb perfusion with melphalan in patients with soft tissue sarcoma

Характеристики / Characteristics	Число пациентов / Number of the patients n=42	Доля от общего числа / Share of the total number
Оценка по шкале RECIST 1.1 через 8 нед. после операции / RECIST 1.1 was evaluated 8 weeks after surgery		
Полный ответ / Complete response	8	19%
Частичный ответ / Partial response	18	43%
Стабилизация / Stable disease	16	38%
Исход через 5 лет / Outcome after 5 years		
Развитие рецидива / Recurrence	20	48%
Ампутация / Amputation	10	24%
Отдаленные метастазы / Distant metastases	4	9%
Летальный исход / Death	14	33%

Примечание: RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей.
 Note: RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

при IV стадии не достигает 10%, большинство таких пациентов при отсутствии лечения погибают в течение 6–12 мес. [2]. Несмотря на совершенствование методов лечения СМТ, результаты их применения остаются неудовлетворительными.

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность ИПК в лечении СМТ конечностей. Так, в целом частота ответа составила 62% (полный ответ – 19%, частичный – 43%), стабилизация процесса наблюдалась в 38% случаев.

Полученные данные согласуются с результатами, представленными другими авторами. Так, по данным систематических обзоров, общая частота ответа на лечение составляет от 72 до 82,5%, при этом у 22–31% пациентов отмечается полный ответ и у 45,8–53,5% – частичный [9–12].

Следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных оценке эффективности ИПК на сериях случаев больных с СМТ, основной конечной точкой является сохранение конечности. На сегодня в наиболее масштабных исследованиях было установлено, что частота сохранения конечности после выполнения такого лечения составляет от 72 до 96% [9–11]. С этими данными согласуются результаты нашего исследования: сохранения конечности удалось добиться у 76% пациентов.

По данным систематического обзора A. Bhangu и соавт. [12], после применения ИПК с мелфаланом/ФНО-α у пациентов с СМТ конечностей локальный рецидив был зарегистрирован у 27% пациентов, отдаленные рецидивы – у 40% пациентов. По данным 4 включенных в этот обзор исследований медиана общей выживаемости варьировала от 12 до 49 месяцев. Было установлено, что у пациентов с СМТ после ИПК мелфаланом/ФНО-α 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость составляет от 47 до 56%, безрецидивная выживаемость – от 36 до 74% [12].

Локальная безрецидивная выживаемость пациентов с СМТ через 5 лет после ИПК с мелфаланом/ФНО-α с последующей резекцией опухоли варьировала от 73% (Роттердамское исследование серии случаев) до 87% (Гронингенское исследование) [9, 13]. В нашем исследовании 3- и 5-летняя общая выживаемость пациентов с СМТ после проведения ИПК составила, соответственно, 86 и 67%, что несколько ниже, чем в упомянутых выше исследованиях. Это может быть обусловлено тем, что мы применяли для ИПК только мелфалан, препараты ФНО-α для внутривенного введения в РФ не зарегистриро-

ваны на момент проведения исследования. В нашем предыдущем исследовании [8] в группе сравнения без ИПК общая 5-летняя выживаемость была сопоставима с результатами в представленном исследовании и составила 66%, однако всем пациентам была выполнена ампутация конечности, что привело к существенному снижению качества жизни.

В ретроспективном сравнительном исследовании сопоставимых когорт (matched cohort study), где оценивалась эффективность ИПК, проводимая до резекции опухоли с традиционной схемой лечения (органосохраняющая операция с лучевой терапией или без таковой) у пациентов с саркомами нижней конечности G2 и G3, были показаны сопоставимые периоперационные и онкологические исходы [14]. Значимых различий в частоте осложнений также обнаружено не было.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие группы сравнения и наличие у большинства пациентов – 34 из 42 (81%) – рецидива опухоли.

Учитывая гистологическую гетерогенность СМТ и различные варианты ответа опухоли на лечение, дальнейшим шагом должно стать изучение реакции гистотипа опухоли на различные стратегии лечения. Безусловно, одна из будущих задач совершенствования ИПК будет заключаться в выделении целевой группы пациентов, для которых эта процедура наиболее эффективна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало хорошие отдаленные результаты метода ИПК в лечении пациентов с СМТ: 3-летняя общая выживаемость составила 86%, 5-летняя – 67%, частота ампутации конечностей – 24%. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования и оценки результатов использования ИПК у больных с местнораспространенными опухолями, для лечения которых исчерпаны возможности применения стандартных методов.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Teimuraz K. Kharatishvili and Mamed D. Aliyev developed the concept of the article and carried out the scientific management of the project. Nikolay S. Petrochenko developed the design of the study, compiled a database and carried out statistical processing. Elizaveta I. Gribkova reviewed the literature on the research topic and edited the text. Yuri V. Buidenok and Stepan M. Kaspshik conducted the collection of primary data and statistical processing, wrote a draft of the manuscript. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.К. Харатишвили и М.Д. Алиев разработали концепцию статьи и осуществляли научное руководство проектом. Н.С. Петроченко разработал дизайн исследования, составил базу данных и провел их статистическую обработку. Е.И. Грибкова провела обзор публикаций по теме исследования и редактировала текст. Ю.В. Буйденко и С.М. Каспшик провели сбор первичных данных и их статистическую обработку и написали текст черновика рукописи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Teras J., Mägi A., Teras M., et al. Soft tissue cancer management: isolated limb infusion for sarcoma. *Visc Med.* 2019 Dec; 35(6): 373–379. <https://doi.org/10.1159/000495888>. Epub 2019 Feb 13. PMID: 31934586; PMCID: PMC6944920
2. Jiménez Herevia A.E., Tavares de la Paz L.A., Hinojosa Ugarte D., Nieves Condo J. Isolated limb perfusion on nonmelanoma skin cancer for limb salvage: A series of four cases. *Cureus.*

2020 Aug 24; 12(8): e9998. <https://doi.org/10.7759/cureus.9998>. PMID: 32983697; PMCID: PMC7511079

3. Hohenberger P., Wysocki W.M. Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? *Oncologist.* 2008 Feb; 13(2): 175–186. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0165>. PMID: 18305063
4. 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 Feb; 14(2): 553–559. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9251-1>. Epub 2006 Nov 23. PMID: 17122991
5. von Mehren M., Kane J.M., Agulnik M., et al. Soft tissue sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Jul; 20(7): 815–833. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0035>. PMID: 35830886
 6. Carr M.J., Sun J., Zager J.S. Isolated limb infusion: Institutional protocol and implementation. *J Surg Oncol.* 2020 Jul; 122(1): 99–105. <https://doi.org/10.1002/jso.25886>. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32162353
 7. Eggermont A.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M., et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg.* 1996 Dec; 224(6): 756–764; discussion 764–765. <https://doi.org/10.1097/0000658-199612000-00011>. PMID: 8968230; PMCID: PMC1235474
 8. Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Бохан Б.Ю. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016; (4): 32–39. EDN: YHHWOP / Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Bokhyan B.U. Comparative study of clinical efficacy and safety of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with soft tissue sarcomas. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin.* 2016; (4): 32–39 (In Russian). EDN: YHHWOP
 9. Hoven-Gondrie M.L., Bastiaannet E., van Ginkel R.J., et al. TNF dose reduction and shortening of duration of isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities is safe and effective in terms of long-term patient outcome. *J Surg Oncol.* 2011 Jun 1; 103(7): 648–655. <https://doi.org/10.1002/jso.21885>. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21337343
 10. Neuwirth M.G., Song Y., Sinnamon A.J., et al. Isolated limb perfusion and infusion for extremity soft tissue sarcoma: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017 Dec; 24(13): 3803–3810. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6109-7>. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29022281
 11. Trabelsi N.H., Patakfalvi L., Nassif M.O., et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. *J Surg Oncol.* 2012 Dec; 106(8): 921–928. <https://doi.org/10.1002/jso.23200>. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22806575
 12. Bhangu A., Broom L., Nepogodiev D., et al. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Apr; 39(4): 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.12.018>. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23351681
 13. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., et al. 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 Oct 20; 29(30): 4036–4044. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6618>. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21931039
 14. Jakob J., Smith H.G., Wilkinson M.J., et al. Regional chemotherapy by isolated limb perfusion prior to surgery compared with surgery and post-operative radiotherapy for primary, locally advanced extremity sarcoma: a comparison of matched cohorts. *Clin Sarcoma Res.* 2018 Jul 2; 8: 12. <https://doi.org/10.1186/s13569-018-0098-6>. PMID: 29988594; PMCID: PMC6027577

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Харатишвили Теймураз Кобаевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>

Петроченко Николай Сергеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>

Грибкова Елизавета Игоревна✉, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4965-5799>

Буйденко Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>

Каспшик Степан Максимович, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

Алиев Мамед Джавадович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, советник генерального директора МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

Teimuraz K. Kharatishvili, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Leading researcher, Department of bone, soft tissue and skin tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>

Nikolay S. Petrochenko, Cand. of Sci. (Medicine), Researcher, Department of bone, soft tissue and skin tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>

Elizaveta I. Gribkova✉, postgraduate student, Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4965-5799>

Yuri V. Buidenok, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Leading researcher, Department of Interventional Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>

Stepan M. Kaspshik, Radiologist, Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

Mamed D. Aliyev, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Advisor to the General Director, P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author