

<sup>1</sup> ГУН НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н.Петрова,  
Санкт-Петербург,  
<sup>2</sup> Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия)

Г.И. Гафтон <sup>1</sup>, Н.Р. Пхакадзе <sup>1</sup>, К.Ю. Сенчик <sup>2</sup>, В.М. Гельфольд <sup>1</sup>

*В последнее время существенно возросла роль метода регионарной перфузии сарком мягких тканей с применением противоопухолевого некротизирующего фактора, интерферона-γ и мелфалана. Благодаря сочетанию вышеупомянутых препаратов удастся уменьшить размеры новообразований, а в ряде случаев добиться полного регресса опухоли.*

Саркомы мягких тканей, составляя 1–2% от всех злокачественных новообразований, до сих пор являются одним из наиболее сложных разделов клинической онкологии. Несмотря на многообразие цитостатических химиопрепаратов и появление новых источников ионизирующего излучения, хирургический метод лечения сарком мягких тканей остается ведущим, а в 80% случаев – единственным приемлемым и эффективным.

К сожалению, ситуация на сегодняшний день такова, что до 60% больных поступают в специализированные стационары в III стадии заболевания или с обширными местными рецидивами. Причин такой ситуации много, в том числе и недостаточное знание этой патологии врачами общей лечебной сети.

Несмотря на столь пессимистический взгляд, за последние 10–15 лет в лечении сарком мягких тканей все же достигнуты значительные успехи. Сегодня появилась возможность стойкого (безрецидивного) излечения этой категории больных.

В последнее время существенно возросла роль метода регионарной перфузии сарком мягких тканей с применением противоопухолевого некротизирующего фактора, интерферона-γ и мелфалана. Благодаря сочетанию вышеупомянутых препаратов удастся уменьшить размеры новообразований (см. рис. 1), а в ряде

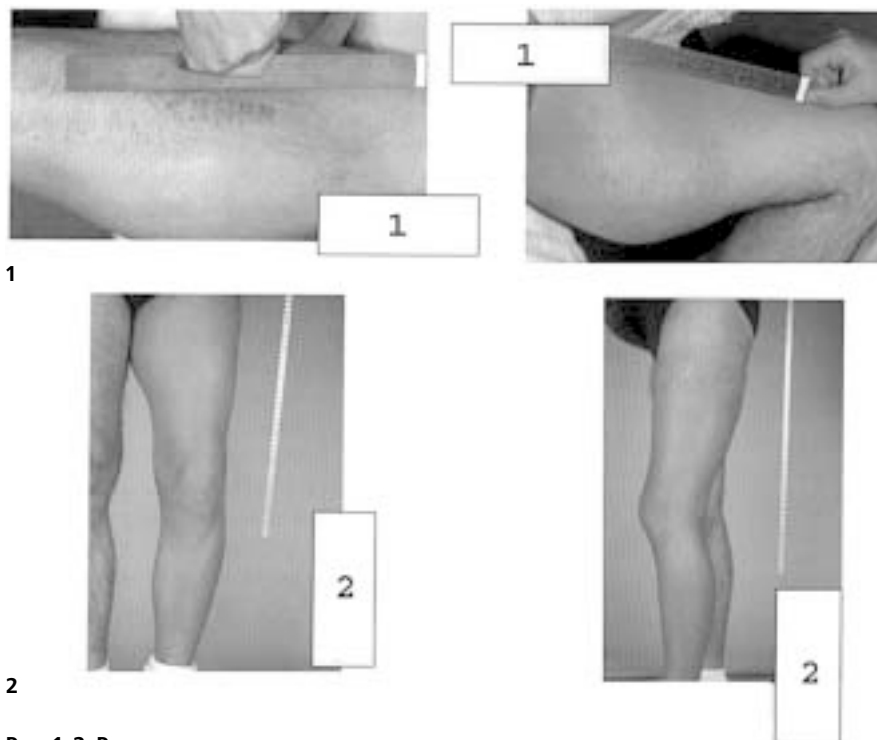


Рис. 1, 2. Результаты лечения.

1 – до начала изолированной регионарной перфузии, 2 – после изолированной регионарной перфузии.

случаев (см. рис. 2) добиться полного регресса опухоли. Метод позволяет переводить так называемые «неоперабельные» опухоли в «операбельные» и избегать калечащих операций, позволяет ликвидировать ряд симптомов (кровотечение из изъязвленной опухоли), уменьшить интоксикацию, провести лекарственное и лучевое лечение, а также выполнить циторедуктивные хирургические вмешательства.

**Изолированная регионарная перфузия (ИРП)** – это хирургическая процедура, реализующая возможность проведения химиотерапии в изолированном от общего кровотока анатомическом регионе. Метод позволяет локально, в пределах пораженного органа, воздействовать на опухоль высокими, системно не переносимыми дозами цитостатиков и цитокинов, отграничивая остальной организм от токсического воздействия применяемых агентов. С практической точки зрения, реальна перфузия следующих анатомических регионов: головы, легких, печени, почек, малого таза, конечностей. Однако более легкое выделение магистральных сосудов и изоляция сосудистой сети конечностей обуславливают наиболее широкое использование ИРП при опухолях этой локализации.

Первые данные о внутриартериальной химиотерапии появились в 1950 г., когда С. Klipp и соавт. [31] продемонстрировали технику процедуры и значительный регресс перевиваемых опухолей у экспериментальных животных при внутриартериальном введении эмбихина. Дальнейшее применение этого метода у больных подтвердило увеличение эффективности и снижение системной токсичности вышеуказанного препарата. J.C. Bateman и соавт. в 1951 г. [3–5] провели сравнительное исследование изменений в периферической крови и мазках костного мозга при внутривенном и внутриартериальном введении эмбихина. Гематологические осложнения и угнетение гемопоэза были более выражены у больных с внутривенным введением цитостатика.

Появление новых методик и аппаратуры для искусственного кровообращения позволило R.F. Ryan с соавт. [39] впервые в 1957 г. изолировать различные органы собаки и перфузировать их эмбихином без серьезных осложне-

ний. Для предупреждения «сброса» в системный кровоток через коллатеральное кровообращение использовали низкую скорость искусственного кровотока и давление перфузата ниже среднего артериального давления. В дальнейшем с этой целью применяли наложение наружного жгута проксимальнее уровня перфузии.

В последующие годы активно развивался метод внутриартериальной химиотерапии при опухолях различных локализаций – брюшной полости, прямой кишки, шейки и тела матки, кожи [5,6,29,30,35,39]; тщательно разрабатывалась методика ИРП с целью регионарного введения высоких, системно не переносимых доз цитостатиков – эмбихина, мелфалана, ТиоТЭФа, цисплатина, дактиномицина, дакарбазина, фотемустина [9,31,32]. Учитывая явления местной и системной токсичности, эффективность и продолжительность общего объективного ответа, наиболее распространенное использование при ИРП получил алкилирующий агент – мелфалан (табл. 1).

Как видно из табл. 1, применение мелфалана в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами значительно увеличивает частоту объективных ответов (ОО). Доксорубин (74%) и цисплатин (18–50%) в монорегиме более эффективны, чем мелфалан (42%). Однако значительная местная токсичность доксорубина и цисплатина (вплоть до некрозов мягких тканей), короткий безрецидивный период после ИРП цисплатином и особенности фармакокинетики обусловили стандарт проведения ИРП мелфаланом [8,30].

Однако первый опыт использования метода ИРП с цитостатиками оказался недостаточно эффективным и не выявил влияния на частоту развития отдаленных метастазов.

Разрабатывая оптимальные условия для повышения эффективности цитостатиков и снижения системной токсичности, R. Cavaliere и соавт. в 1967 г. [8] использовали изолированную регионарную перфузию и локальное нагревание пораженной конечности.

Общезвестно, что основу противоопухолевого эффекта гипертермии составляют несколько механизмов:

– Прямое цитотоксическое действие высокой температуры на некоторые клеточные структуры (мембраны,

Таблица 1

Частота объективных ответов при ИРП с применением различных цитостатических препаратов

Цитотоксический агент	Автор	Число больных	ПР (%)	ЧР (%)
Мелфалан, дактиномицин	Krementz E.T. et al., 1977	17	0	35
Мелфалан, дактиномицин	Muchmore J.H. et al., 1985	51	6	12
Мелфалан	Hansson J.A. et al., 1977	14	21	21
Цисплатин	Pommier R.F. et al., 1988	17	0	18
Мелфалан, доксорубин	Klaase J.M. et al., 1989	13	7	0
Доксорубин	Rossi C.R. et al., 1994	22	0	74
Тиофосамид, мелфалан	Cox K.R., 1975	28	36	?
Цисплатин	Aigner K. et al., 1997	12	17	33
Дакарбазин, фотемустин	Pontes L. et al., 1997	10	50	10
Мелфалан, дактиномицин	Thompson J.F. et al., 1997	85	74	14

**Примечание:** ПР – полный регресс, ЧР – частичный регресс.

цитоплазматический ретикулум, ДНК, РНК) и функции (синтез белка), что часто приводит к необратимым нарушениям.

– Изменение клеточного гомеостаза – снижение внутриклеточного рН, усиление гипоксии. Вследствие несовершенных компенсаторных механизмов опухолевых клеток эти изменения приводят к наиболее выраженному цитотоксическому действию гипертермии в опухолевой ткани.

Для достижения прямого цитотоксического эффекта гипертермии в монорежиме необходимо повышение тканевой температуры до 45°C. Однако по современным понятиям под «гипертермией» подразумевается повышение тканевой температуры до 43°C [8, 22]. Наряду с нормотермией (37–38°C) различают следующие режимы гипертермии:

- лёгкая гипертермия (39–40°C),
- умеренная гипертермия (40–41°C),
- истинная гипертермия (41–43°C).

Комбинированное применение локальной гипертермии с цитостатиками во время ИРП значительно повышает внутриопухолевую концентрацию препаратов и снижает резистентность раковых клеток к противоопухолевым воздействиям, что позволяет потенцировать эффективность последних и достигать выраженного лечебного эффекта при сравнительно низких уровнях тканевой температуры [27].

С 70-х годов изолированная регионарная перфузия разными цитостатиками проводится в условиях локальной гипертермии (табл. 2). Частота ОО повышается до 62–96% и не зависит от уровня тканевой температуры. Гипертермия более 41°C коррелирует с высокой частотой местной токсичности и в настоящее время в клинической практике почти не используется.

Эффективность ИРП при саркомах мягких тканей и других злокачественных опухолях не превышала 62%. Новый интерес к использованию этого метода появился в начале 90-х годов прошлого столетия после получения рекомбинантной формы фактора некроза опухоли –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ).

ФНО- $\alpha$  был выделен в конце 70-х годов как сывороточный фактор, вызывающий геморрагические и коагуляционные некрозы в опухолях животных-реципиентов

и *in vitro* в клетках меланомы человека. Получение рекомбинантной формы цитокина позволило широко использовать препарат в клинических исследованиях. Изучение *in vitro* и *in vivo* показало, что ФНО- $\alpha$  селективно вызывает необратимую вазоплегию и множественные некрозы в опухолевой ткани [22]. Описаны механизмы действия этого цитокина:

– Прямой цитотоксический эффект обусловлен усилением действия цитостатических средств и гипертермии в результате повышения проницаемости капилляров опухоли [22].

– Прямое и непрямое токсическое действие на эндотелиальные клетки – активация нейтрофилов, тромбоцитов, макрофагов и усиление их адгезии избирательно на эндотелиальные клетки сосудов опухоли, ведущее к внутрисосудистым тромбозам, ишемическим некрозам и разрушению сосудистой архитектоники опухоли.

– Активация специфического и неспецифического иммунного ответа, вызывающая геморрагический некроз. ФНО- $\alpha$  стимулирует продукцию биологически активных медиаторов – ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, тромбоцитарного фактора роста, простагландинов и лейкотриенов, CD 16+, NK (рис. 3).

Системное введение препарата сопровождается развитием клинической картины септического шока в 10–12% случаев. Механизм действия ФНО- $\alpha$  объясняет побочные явления этого цитокина (см. выше). D. Aderka и соавт. в 1998 г. [1] изучали механизм развития септического шока. Исследование показало, что гипотензия инициируется через 8–12 ч после введения ФНО- $\alpha$ , когда наблюдается дисбаланс между сывороточным уровнем цитокина и количеством циркулирующих к нему рецепторов. Максимально переносимая доза, используемая внутривенно, не превышает 350 мкг/м<sup>2</sup>, что значительно ниже доз, имеющих противоопухолевый эффект (2–4 мг м<sup>2</sup>). Изолированная регионарная перфузия позволяет вводить ФНО- $\alpha$  в эффективных дозах и в комбинации с мелфаланом и локальной гипертермией, достигая противоопухолевого эффекта у большинства больных с частотой ОО 65–100%.

Пробы *in vitro* показывают, что IFN- $\gamma$  увеличивает число рецепторов к ФНО- $\alpha$  на опухолевых клетках и потенцирует его действие. Однако *in vivo* синергизма проти-

Таблица 2

Частота объективных ответов ИРП при применении мелфалана в условиях различных режимов локальной гипертермии

Автор	Год	Тканевая температура	Число процедур	ПР (%)	ЧР (%)	ОО (%)
Rosin R.D., Westbury G.	1980	39–40°C	80	21	29	50
Lejeune F.J.	1983	39–41°C	23	65	26	91
Minor D.R.	1985	39–40°C	22	82	18	100
Storm F.K., Morton D.L.	1985	40,5–42,0°C	26	81	0	81
Cavaliere R.	1987	41–42°C	72	36	60	96
Di Filippo F.	1989	41,5–43°C	46	48	39	87
Bryant	1995	40–41°C	85	40	42	82

**Примечание:** ПР – полный регресс, ЧР – частичный регресс, ОО – объективный ответ.

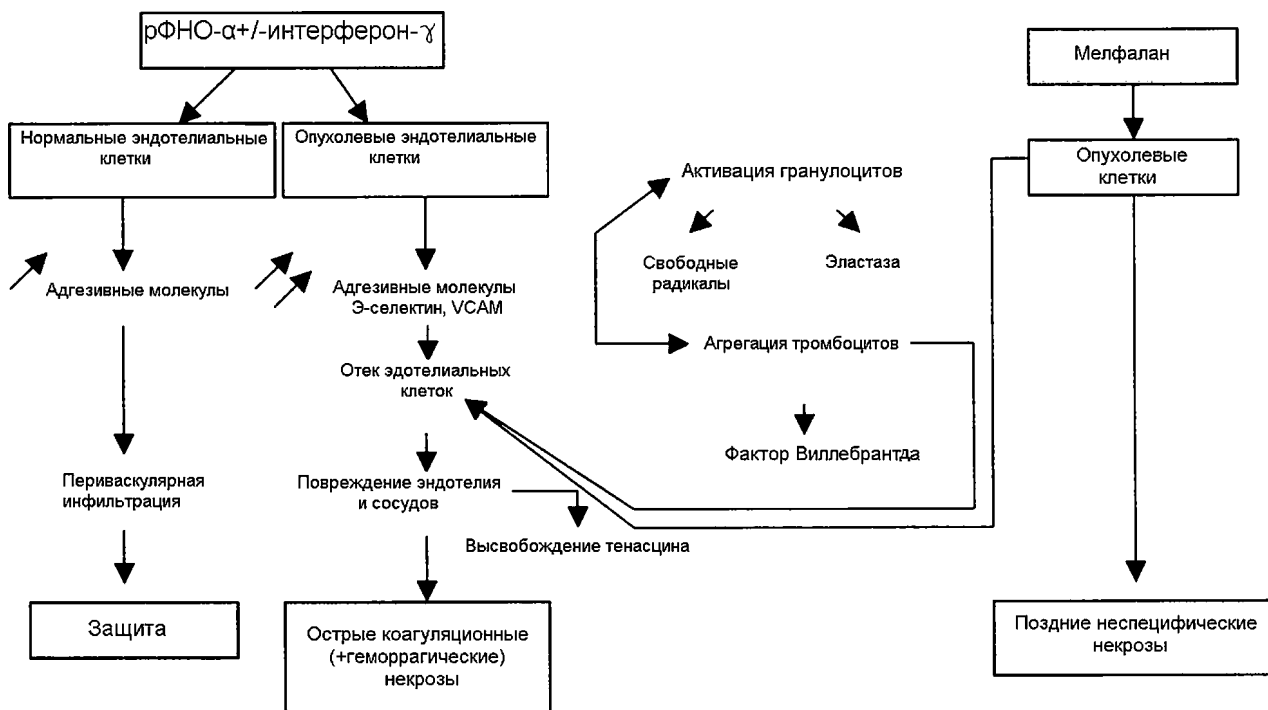


Рис. 3. Механизм (фармакокинетика) действия TNF-α1a

воопухолевого действия цитокинов не наблюдается, а явления токсичности усиливаются.

Эффективность ФНО-α, как и других противоопухолевых агентов, зависит от концентрации препарата. Однако применение высоких доз цитокина при недостаточной изоляции сосудистой сети пораженного органа вызывает значительную системную токсичность. Исследования с различными дозами ФНО-α (от 0,5 мг/м<sup>2</sup> до 6 мг/м<sup>2</sup>) не показали достоверных различий, особенно при низких дозах ФНО-α. Оптимальной следует признать дозу ФНО-α от 2 до 4 мг/м<sup>2</sup>.

В последние годы ИРП мелфаланом и ФНО-α в условиях локальной гипертермии используется с органосохраняющей и неoadъювантной целью при нерезектабельных формах сарком мягких тканей конечностей. Метод позволяет достигнуть органосохраняющего эффекта и улучшить качество жизни в среднем у 80% больных (табл. 3). Значительно увеличивается и время до прогрессирования.

Регионарная перфузия, как и другие локальные методы лечения, не влияет на частоту появления отдаленных

метастазов, но предупреждает возникновение местного рецидива, увеличивает время до прогрессирования, позволяет сохранить конечность более чем у 80% больных. В настоящее время при местнораспространённых формах опухолей конечностей и нерезектабельных сарком мягких тканей перфузия изолированной конечности с мелфаланом и ФНО-α является стандартом лечения во многих странах Европы [14–20, 22].

К осложнениям метода следует отнести местную и системную токсичность [34, 44]. Проявлениями локальной токсичности являются: сыпь, кожный зуд, гиперемия, отёк, боли по ходу сосудов, периферическая нейропатия. Степень местной токсичности зависит от использованного при перфузии цитостатика, уровня локальной гипертермии, длительности сдавливания мягких тканей (отек при перфузии, применение жгута). Местная токсичность преимущественно носит лёгкий характер, не превышая I–II степени (табл. 4). Однако в 0,8% случаев, особенно после истинной гипертермии (41–43°C), наблюдается выраженный некроз мягких тканей, который нередко требует ампутации конечности.

Таблица 3  
Частота объективных ответов при ИРП мелфаланом, ФНО-α – в условиях локальной гипертермии при саркоме мягких тканей

Режим ИРП	Авторы	Число пациентов	ПР (%)	ЧР (%)	ОО (%)
Мелфалан и ФНО-α	Eggermont A.M.M. et al., 1999	246	28	48	76
Мелфалан и ФНО-α	Hill S. et al., 1993	8	100	0	100
Мелфалан и ФНО-α	Santinami M. et al., 1996	10	70	20	90
Доксорубицин и ФНО-α	Di Fillipo F. et al., 1999	20	26	64	90

Примечание: ПР – полный регресс, ЧР – частичный регресс, ОО – объективный ответ.

Таблица 4

Критерии оценки местной токсичности по системе «WEIDERBANK»

I СТЕПЕНЬ	Нет субъективных и объективных явлений, побочных эффектов
II СТЕПЕНЬ	Лёгкая эритема и/или отёк (зуд)
III СТЕПЕНЬ	Значительная эритема и/или отёк с волдырями; лёгкое нарушение функций конечности
IV СТЕПЕНЬ	Обширный эпидермолиз и/или явное повреждение глубоких тканей, вызывающие стойкие функциональные расстройства; угрожающий или манифестированный синдром сдавления
V СТЕПЕНЬ	Повреждения мягких тканей конечности, требующие ампутации

Системная токсичность, обусловленная сбросом (утечкой) цитостатиков в системную циркуляцию, не отличается от токсичности стандартных схем химиотерапии. Сброс цитокина сопровождается гриппоподобным синдромом и, как указано выше, в 10–12% случаев – клинической картиной септического шока.

Допустимая величина сброса в системный кровоток составляет 0–8% и зависит от применяемой дозы цитотоксических препаратов. При величине сброса более 10% проведение изолированной регионарной перфузии прерывается [14, 19, 20].

Как всякий метод лечения, ИРП имеет свои положительные и отрицательные моменты.

**Положительными сторонами метода, позволяющими достигать выраженного лечебного эффекта, являются:**

- возможность регионарного воздействия цитостатических агентов на пораженный орган;
- возможность применения цитотоксических доз химиопрепаратов и цитокинов;
- одновременное воздействие на зону регионарного метастазирования;
- возможность регионарного применения гипертермии, используя как собственный цитостатический эффект, так и свойство высокой температуры потенцировать противоопухолевое действие химиопрепаратов.
- теоретически предполагаемое усиление действия алкилирующих агентов высоким парциальным давлением кислорода, а также возможность удаления мобилизованных опухолевых клеток вместе с перфузатом при процедуре отмывания.

**Недостатками метода, ограничивающими его применение, являются:**

- технические трудности и инвазивность выделения магистральных сосудов пораженного органа;
- неполная изоляция перфузируемого региона из-за наличия множества коллатералей, что обуславливает системный сброс и системную токсичность цитостатических агентов;
- повреждающее действие химиопрепаратов на здоровые ткани (местная токсичность);
- отсутствие одновременного цитостатического воздействия на отдаленные метастазы.

### Этапы проведения изолированной регионарной перфузии

**I этап – выделение магистральных для пораженного региона сосудов:**

конечности перфузируются через магистральные сосуды проксимальнее уровня локализации первичной опухоли (или её рецидива).

**II этап – изоляция сосудистой сети перфузируемого органа:**

- канюляция через поперечные разрезы первоначально вены, а затем артерии;
- во время канюляции – системное введение 2 мл гепарина;
- клипирование сосудов в той же последовательности, как и их канюляция.

**III этап – заполнение первичного объема перфузатом.** Первичный объем заполняется 700 мл перфузата, состоящего из 500 мл 0,9% раствора NaCl, 10 мл 2% раствора папаверина, 200 мл 0,25% раствора новокаина, 200 мл 10% раствора альбумина и 5000–10000 ЕД гепарина.

**IV этап – наложение жгута** проксимальнее уровня канюляции для предупреждения сброса в системный кровоток через коллатеральное кровообращение применяемых при перфузии цитостатических агентов.

**V этап – присоединение изолированной сосудистой сети к системе искусственного кровообращения.** Вышеуказанная система состоит из:

- роликового насоса (рис.4);
- теплообменника (аппарат локальной гипертермии «Яхте-5»);
- оксигенатора с резервуаром («CAPIOX SX 10», рис.4).

При наличии клинически увеличенных регионарных лимфатических узлов или при значительном местном распространении первичной опухоли на этом этапе изолированной регионарной перфузии можно прибегать к регионарной лимфаденэктомии.

**VI этап – перфузия изолированного от системного кровообращения органа в условиях локальной нормо-, гипертермии введением в изолированную циркуляцию цитотоксических агентов.** После включения системы искусственного кровообращения, в частности, роликового насоса, перфузат проходит в изолированную сеть кровообращения через артерию. Венозная кровь в резервуар собирается силой гравитации, проходит через оксигенатор, теплообменник и откачивается обратно в перфузируемый орган. Скорость перфузии рассчитывается по формуле: объем перфузируемой конечности в литрах (определяется по программе Lienard and Lejeun) [33–35], умноженный на постоянную величину 40 мл/мин и зависит также от исходного артериального давления, объема перфузата и наличия сброса.

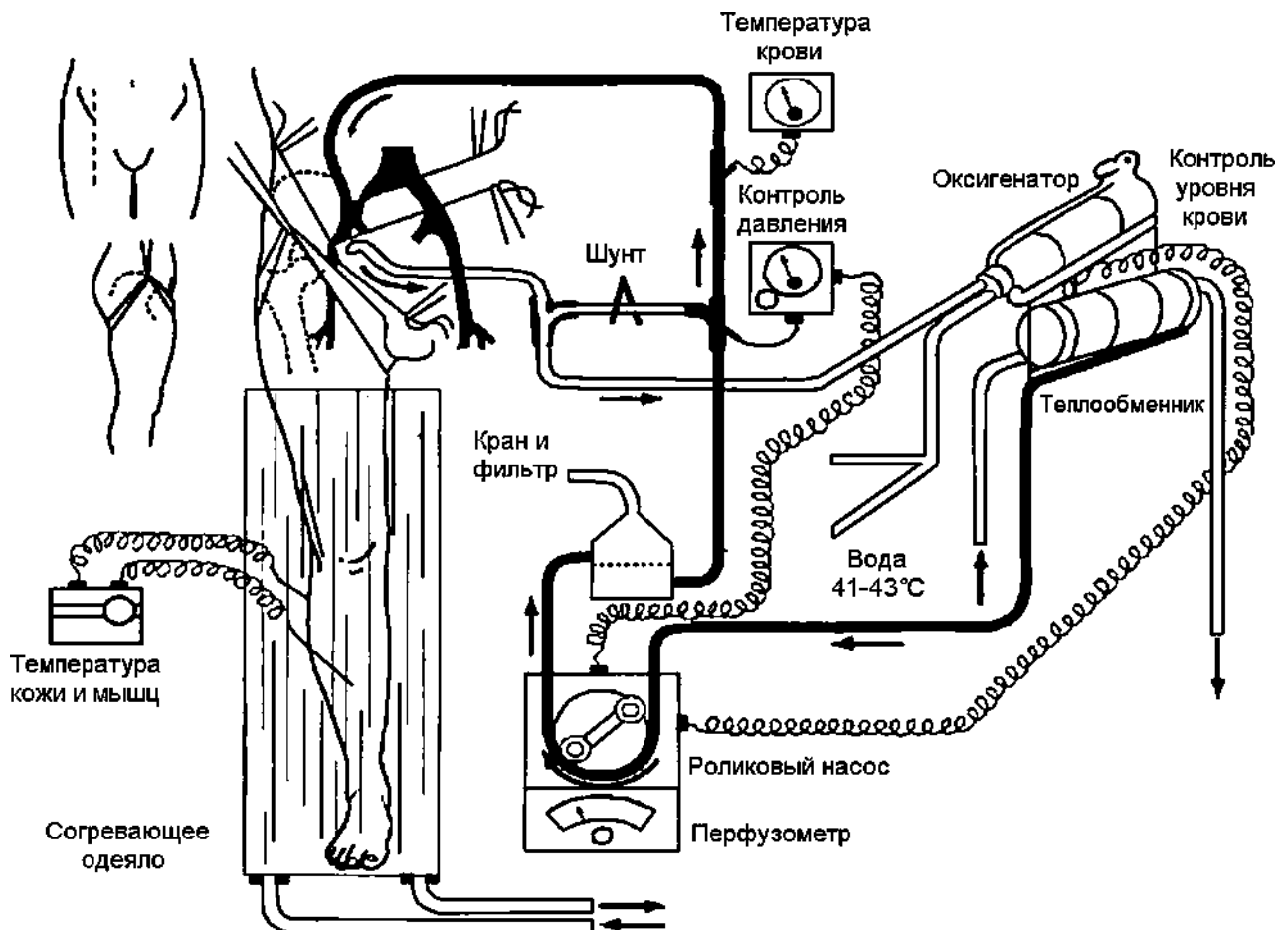
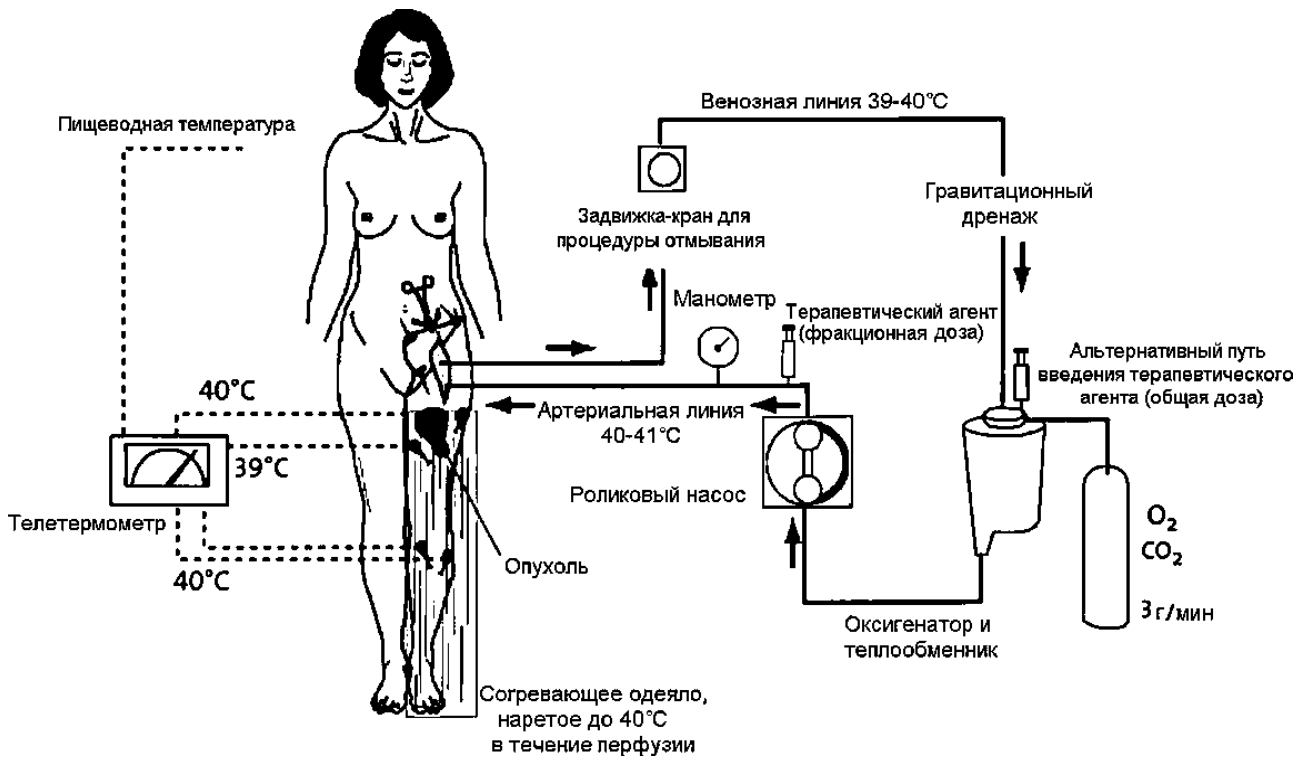


Рис. 4. Схема проведения региональной перфузии.

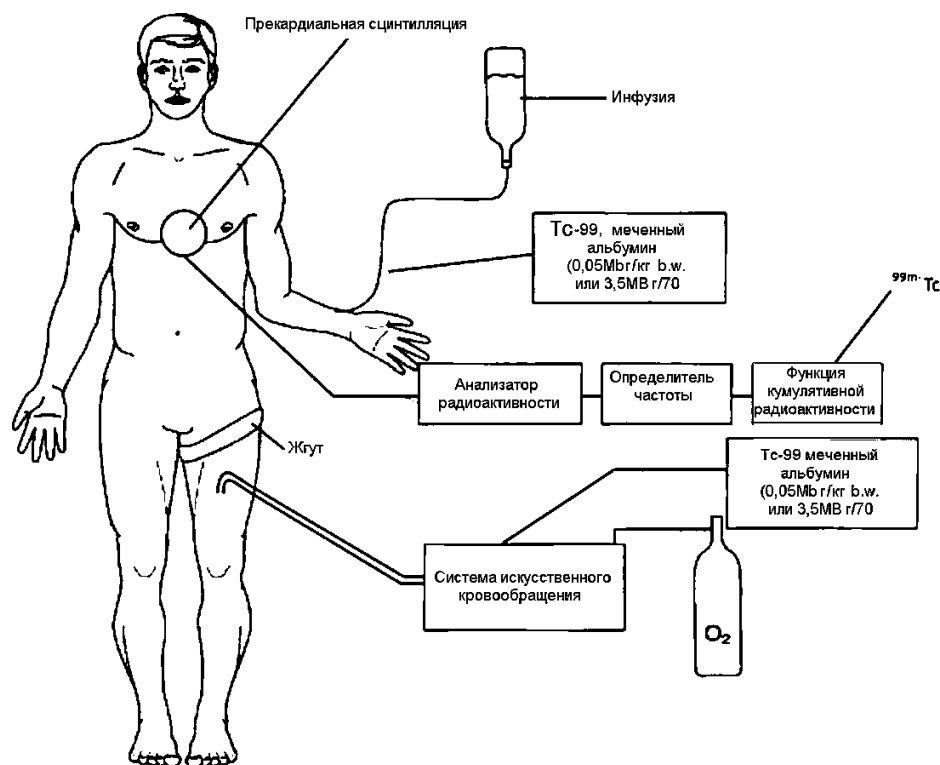


Рис. 5. Схема мониторинга системного сброса при региональной перфузии.

Мониторинг сброса в системный кровоток проводится методом измерения радиоактивности в системном кровотоке [27, 28] (рис 5). Для этого метода используется альбумин или эритроциты меченные Tc-99. Низкая начальная (определяющая) доза Tc-99 альбумина (эритроцитов) (0,05 МВг/кг b.w.) вводится в системный кровоток. Измеряется начальная (базальная) сцинтилляционная активность путём прекардиальной сцинтилляционной пробы. Большая доза Tc-99 альбумина (эритроцитов) (35 МВг/70 кг b.w.) вводится в перфузат. Изменения радиоактивного уровня определяются программой измерения кумулятивной радиоактивности. Коррекция сброса проводится уменьшением скорости перфузии, повторным усиленным наложением жгута. Если уровень сброса не корректируется указанными выше способами, меняется уровень сосудистых зажимов (клипс).

#### VII этап – введение цитотоксических агентов.

После того, как хирург убедится, что циркуляция устойчивая, стабильная и сброс в системный кровоток в пределах допустимых значений, через эфферентную руку экстракорпоральной системы вводятся цитотоксические агенты. Мнения авторов о режиме нагревания перфузата и введения мелфалана с ФНО- $\alpha$  расходятся.

По А.М.М. Eggermont, последовательность следующая.

– Изначально вводится ФНО- $\alpha$  болюсно или медленно. Температура – 38°C.

Доза ФНО- $\alpha$  – 3 мг для верхней конечности, 4 мг для нижней конечности. Однако идеальным вариантом признается применение ФНО- $\alpha$  в дозе 2 мг, так как при этом, учитывая кумулятивный уровень сброса до 20%, можно продолжать перфузию до 45 мин после введения мелфалана.

– Через 30 мин вводится мелфалан болюсно или медленно. Температура – 38°C.

Доза мелфалана 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности. Дозу препарата можно вычислить по массе тела пациента: 0,6–1,0 мг/кг – для верхней, 1,0–1,4 мг/кг – для нижней конечности. Максимальная доза цитостатика при ИРП нижней конечности – 140 мг; верхней конечности – 70 мг. Для предупреждения рефлекторного спазма сосудов рекомендовано медленное введение препарата.

– Через 15 мин (от начала – через 45 мин) повышается температура перфузата до достижения тканевой температуры 39–40°C.

– Через 45 мин (от начала – через 90 мин) начинается процедура отмывания.

По Fraker – температура перфузата повышается изначально. После достижения стабильной тканевой температуры – 38,5–40°C вводятся цитотоксические агенты без значительной паузы. Длительность перфузии 60–90 мин. Рекомендуемые дозы препаратов не отличаются от стандартных, отмеченных у А.М.М. Eggermont.

**VIII этап – процедура отмывания.** В конце ИРП перфузат с циркулирующей кровью собирается в резервуар. Параллельно в контур изолированной циркуляции добавляются растворы для отмывания – 3–6 л при ИРП нижней и 1–2 л при ИРП верхней конечности. Максимальный объем растворов применяется при сбросе в системный кровоток выше 10%. Скорость перфузии не меняется. Отмывание продолжается до того, пока цвет перфузата не станет «белым». Длительность процедуры отмывания не должна превышать 20 мин –

оксигенация перфузируемого региона на этом этапе прекращается.

**IX этап – завершение процедуры.** Хирург сначала извлекает венозную канюлю, ушивает рану стенки вены, затем извлекает артериальную канюлю и ушивает рану стенки артерии. Снимается жгут. В циркуляцию вводится 1% раствор протамина-сульфата с расчётом 1 мг препарата на 1 мг введённого гепарина. Окончательный гемостаз. Рана ушивается с оставлением вакуум-дренажа на 1–3 дня. В течение первых 3 сут больной находится в палате интенсивной терапии (ПИТ) с проведением мониторинга жизненно важных функций.

В результате применяемого метода неoadьювантного изолированного биохимиотерапевтического лечения удастся ликвидировать ряд негативных симптомов (рас-

пад опухоли, кровотечение, уменьшение общей интоксикации) и получить возможность перевести процесс в разряд операбельных, с сохранением конечности [20, 26].

Следует еще раз подчеркнуть, что предлагаемый способ лечения сарком мягких тканей конечностей является эффективным, высокотехнологичным методом, отвечающим современным требованиям клинической онкологии [13, 26].

Метод изолированной регионарной перфузии конечностей при саркомах мягких тканей с использованием противоопухолевого некротизирующего фактора имеет большое будущее и позволяет надеяться на его применение в лечении забрюшинных неорганных опухолей и злокачественных новообразований костей конечностей.

## Литература

1. Aderka D, Sorkine P, Abu-Abid S. et al. Shedding kinetics of soluble TNFR after systemic TNF leaking during ILP. Relevance to the pathophysiology of septic shock // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101(3). – P. 650-659.
2. Barberio J.R., Klopp C.T., Ayres W.W., Gross H.A. Effects of intra-arterial administration of nitrogen mustard // Cancer. – 1951. – Vol. 4. – P. 1341-1363.
3. Bateman J.C. Palliation of Cancer in human patients by maintenance therapy with N N'-diethylene thio-phosphoramidate and N 13-oxapentamethylene-N'lsT-diethylene // Ann. Acad. Sci. N.Y. – 1958. – Vol. 68(3). – P. 1057-1071.
4. Bateman J.C., Klopp C.T., Cromer J.K. Hematologic effects of regional nitrogen mustard therapy // Blood. – 1951. – Vol. 6(1). – P. 26-39.
5. Bateman J.C., Wiship T. Palliation of ovarian carcinoma with phosphoramidate drugs // Surg. Gynecol. Obstet. – 1958. – Vol. 347. – P. 102.
6. Bonner C.D., Thurman A., Homburger F.A. A critical study of regional intra-arterial nitrogen mustard therapy in cancer // Ann. Surg. – 1952. – Vol. 912. – P. 136.
7. Cavaliere R., Ciocatto E.C., Giovanella B.C. et al. Selective heat sensitivity of cancer cells: biochemical and clinical studies // Cancer. – 1967. – Vol. 20. – P. 1351-1381.
8. Cavaliere R., Di Filippo F., Santori F.S. et al. Role of hyperthermic perfusion in the treatment of limb osteogenic sarcoma // Oncology. – 1967. – Vol. 44. – P. 1-5.
9. Creech O.Jr., Kremenz E.T. Cancer chemotherapy by perfusion // Curr. Oncol. Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 359-367.
10. De Wilt J.H.W., ten Hagen T.L.M., de Boeck C. et al. Tumor necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumor tissue after isolated limb perfusion // Brit. J. Cancer. – 2000. – Vol. 82. – P. 1000-1003.
11. Di Filippo F., Calabro A., Gianmarelli D. et al. Prognostic variables in recurrent limb melanoma treated with hyperthermic antitumor perfusion // Cancer. – 1989. – Vol. 63. – P. 2551-2561.
12. Di Filippo F., Rossi C.R., Vaglini M. et al. Hyperthermic antitumor perfusion with alpha tumor necrosis factor and doxorubicin for the treatment of soft tissue limb sarcoma in candidates for amputation: results of a phase I study // J. Immunother. – 1999. – Vol. 22(5). – P. 407-414. (Related Articles, Links).
13. Eggermont A.M.M., de Wilt J.H.W., ten Hagen T.L.M. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies // Lancet Oncol. – 2003. – Vol. 4. – P. 429-437.
14. Eggermont A.M.M., Lienard D., Schraffordt-Koops H. et al. High dose tumor necrosis factor alpha in isolation perfusion of the limb: highly effective treatment for melanoma in transit metastasis or unresectable sarcoma // Reg. Cancer. Treat. – 1995. – Vol. 7. – P. 32-30.
15. Eggermont A.M.M., Lienard D., Schraffordt-Koops H. et al. Limb salvage by isolated perfusion of the limb with high dose tumor necrosis factor-alpha, gamma-interferon and melphalan for stage III melanoma and unresectable soft tissue sarcomas of the extremities // Cytokines in hemopoiesis, oncology and immunology in / Freund M., Link H., Schmidt R., Welte K., eds. – Berlin: Springer-Verlag, 1994. – P. 609-614.
16. Eggermont A.M.M., Lienard D., Schraffordt-Koops H. et al. Treatment of unresectable soft tissue sarcomas of the limbs by isolated perfusion with high-dose TNF- $\alpha$  in combination with interferon-g and melphalan. // Tumor necrosis factor: molecular and cellular biology and clinical relevance / Fiers W., Buurman W., eds. – Basel: Karger, 1993. – P. 239-242.
17. Eggermont A.M.M., Schraffordt-Koops H., Klausner J.M. et al. Isolation limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and chemotherapy for advanced extremity soft tissue sarcomas // Semin. Oncol. – 1997. – Vol. 24. – P. 547-555.
18. Eggermont A.M.M., Schraffordt-Koops H., Klausner J.M. et al. Limb salvage by isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 86. – P. 1742-1749.



19. Eggermont A.M.M., Schraffordt-Koops H., Lausner J. 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. – Vol. 224. – P. 756-765.
20. Eggermont A.M.M., Schraffordt-Koops H., Lienard D. et al. Angiographic observations before and after high dose TNF isolated limb perfusion in patients with extremity soft tissue sarcomas // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1994. – Vol. 20. – P. 3232.
21. Eggermont A.M.M., Schraffordt-Koops H., Lienard D. et al. Isolated limb perfusion with high dose tumor necrosis factor- $\alpha$  al. in combination with interferon- $\gamma$  t al. and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 2653-2665.
22. Eggermont A.M.M., ten Hagen T.L.M. ILP for extremity STS, In-transit metastases, and other unresectable tumours: credits, debits, and future perspectives // *Curr. Oncol. reports.* – 2001. – Vol. 3(4) – P. 359-367.
23. Fraker D.L., Alexander H.R., Andrich M., Rosenberg S.A. Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor and interferon gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study // *JCO.* – 1996. – Vol. 14. – P. 479-489.
24. Hansson J.A., Simert G., Vang J. The effect of regional treatment on recurrent melanoma of the extremities // *Acta Chir. Scand.* – 1977. – Vol. 143. – P. 33-37.
25. Hill S., Fawcett W.J., Sheldon J. et al. Low-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion // *Brit. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80. – P. 995-997.
26. Hildebrandt B., Rau B., Gellermann J. et al. Standards and perspectives in locoregional hyperthermia // *Wien Med. Wochenschr.* – 2004 – Vol. 154(7-8). – P. 148-158.
27. Hoekstra H.J., Naujocks T., Schraffordt-Koops H. et al. Continuous leakage monitoring during hyperthermic isolated regional perfusion of the lower limb: techniques and results // *Reg. Cancer. Treat.* – 1992. – Vol. 4. – P. 301-304.
28. Hoekstra H.J., Schraffordt-Koops H., Molenaar W.M. et al. Results of isolated regional perfusion in the treatment of malignant soft tissue tumors of the extremities // *Cancer* – 1987. – Vol. 60. – P. 1703-1707.
29. Kettelback C., Kraus Th., Hupp Th. et al. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1990. – Vol. 16. – P. 370-375.
30. Klaase J.M., Kroon B.B.R., Van Slooten G.W., Benckhuijsen C. Relation between calculated melphalan peak concentrations and toxicity in regional isolated perfusion for melanoma // *Reg. Cancer. Treat.* – 1992. – Vol. 4. – P. 309-312.
31. Klopp C.T., Alford T.C., Bateman J. et al. Fractional intra-arterial cancer chemotherapy // *Ann. Surg.* – 1950. – Vol. 132. – P. 811-832.
32. Kremenz E.T., Carter R.D., Sutherland C.M., Hutton I. Chemotherapy of sarcomas of the limbs by regional perfusion // *Ann. Surg.* – 1977. – Vol. 185. – P. 555-564.
33. Lejeune F.J., Pujol N., Lienard D. et al. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNF- $\alpha$  and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol. 26. – P. 669-678.
34. Lejeune F.J., Ruegg C., Lienard D. Clinical applications of TNF- $\alpha$  in cancer. // *Curr. Opin. Immunol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 573-580.
35. Lienard D., Ewalenko P., Delmorte J.J. et al. High-dose recombinant tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 52-60.
36. Minor D.R., Allen R.E., Alberts D. et al. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma // *Cancer.* – 1985. – Vol. 55. – P. 2638-2644.
37. Muchmore J.H., Carter R.D., Kremenz E.T. Regional perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma: a review // *Cancer. Invest.* – 1985. – Vol. 3. – P. 129-143.
38. Pommier R.J., Moseley H.S., Cohen J. Pharmacokinetics, toxicity and short-term results of cisplatin hyperthermic isolated limb perfusion for soft tissue sarcoma and melanoma of the extremities // *Amer. J. Surg.* – 1988. – Vol. 155. – P. 667-671.
39. Ryan R.F., Kremenz E.T., Creech, Winelad J.N. et al. Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using an extra-corporeal circuit // *S. Forum.* – 1957. – Vol. 8. – P. 158-161.
40. Rosin R.D., Westbury G. Isolated limb perfusion for malignant melanoma // *Practitioner.* – 1980. – Vol. 224. – P. 1031-1036.
41. Rossi C.R., Vecchiato A., Foletto M. et al. Phase II study on neoadjuvant hyperthermic-antiblastic perfusion with doxorubicin in patients with intermediate or high grade limb sarcoma // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. – P. 2140-2146.
42. Santinami M., Deraco M., Azzarelli A. et al. Treatment of recurrent sarcoma of the extremities by isolated isolated using tumor necrosis factor-alpha and melphalan // *Tumori.* – 1996. – Vol. 82. – P. 579-584.
43. Storm F.K., Morton D.L. Value of therapeutic hyperthermic limb perfusion in advanced recurrent melanoma of the lower extremity. // *Amer. J. Surg.* 1985. – Vol. 150. – P. 32-35.
44. Ten Hagen T.L.M., Lejeune F.J., Eggermont A.M.M. TNF is here to stay – revisited // *Trends Immunol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 127-129. Unsolved problems, future // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 14. – P. 101-110.
45. Vaglini M., Belli F., Ammatuna M. et al. Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high-dose TNF, gamma-IFN and melphalan // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. – P. 483-492.

Поступила в редакцию 10.11.2004 г.