

ОСЛОЖНЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Г.И. Гафтон, К.Ю. Сенчик, И.Г. Гафтон, С.А. Розенгард, В.Г. Петров,
В.В. Семиглазов, Ю.В. Семилетова, Г.В. Зиновьев

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: ssemiletov@mail.ru

В настоящее время активно изучаются методы локального воздействия на местно-диссеминированные опухоли конечностей, позволяющие избежать калечащей операции и сохранить высокое качество жизни больного. Одной из таких методик является изолированная регионарная химиооперфузия конечностей. Мы изучили данные по 70 больным, которым в отделении общей онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2004 по 2014 г. выполнена изолированная химиооперфузия по поводу местнораспространенных сарком мягких тканей, а также транзитных метастазов меланомы конечностей. Представлен анализ возможных осложнений ИРП, причины их возникновения и возможные пути профилактики.

Ключевые слова: изолированная регионарная химиооперфузия, меланома, саркомы, осложнения.

COMPLICATIONS OF ISOLATED REGIONAL LIMB CHEMOPERFUSION

G.I. Gafton, K.Yu. Senchik, I.G. Gafton, S.A. Rozengard, V.G. Petrov, V.V. Semiglazov, Yu.V. Semiletova, G.V. Zinovyev
N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St-Petersburg
68, Leningradskaya Street, 197758-St Petersburg, e-mail: ssemiletov@mail.ru

Currently, the methods of delivering high local doses of chemotherapy to locally-advanced tumors of the extremities, while avoiding systemic toxicity, are actively investigated. Isolated regional limb chemoperfusion is one of these methods. From 2004 to 2014, a total of 70 patients underwent isolated limb perfusion (ILP) for locally-advanced soft tissue sarcoma and transit metastases of extremity melanoma. Complications of ILP, causes of their occurrence and preventive measures were analyzed.

Key words: isolated regional limb chemoperfusion, melanoma, sarcoma, complications.

В настоящее время нет четкого алгоритма лечения больных с местнораспространенными злокачественными опухолями конечностей. При нерезектабельных саркомах мягких тканей и рецидивах меланомы кожи конечностей, как правило, выполняют калечащие операции и назначают системное лечение, эффективность которого в большинстве случаев низкая. Изучаются локальные методы воздействия на подобные опухоли, позволяющие избежать потери конечности и сохранить высокое качество жизни. Одной из таких методик является изолированная регионарная химиооперфузия (ИРП) [1, 2].

Изолированная регионарная химиооперфузия – это хирургическая технология, которая за счет отключения конечности от системного кровотока позволяет добиться максимальной концентрации цитостатика в опухоли и субклинических метастазах с минимальной системной токсичностью.

Сочетание ИРП с гипертермией обладает синергизмом и, по данным ряда исследований, приводит к полному клинически регрессиям в 40–80 % случаев [3, 4]. По результатам анализа фармакокинетики при проведении ИРП уровни концентрации препаратов в пораженной конечности могут в 10–20 раз превышать стандартные значения, рекомендованные для системной терапии, что в ряде случаев может явиться причиной местных и/или системных осложнений. При изучении факторов, влияющих на риск возникновения подобных явлений, наибольшее внимание уделяется следующим параметрам: уровню локальной гипертермии, соотношению объема конечности и дозы препарата, применяемым комбинациям цитостатиков, индексу массы тела, локализации опухоли и др.

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» накоплен большой клинический опыт применения изолированной регионарной химиооперфузии

Критерии оценки местной токсичности

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

при меланоме кожи и саркомах мягких тканей конечностей. Сведения об эффективности данной технологии и отдаленные результаты лечения уже опубликованы. Поэтому **целью исследования** явился анализ возможных осложнений, причины их возникновения и возможные пути профилактики при проведении ИРП.

Материал и методы

В исследование включено 70 больных, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ в период с 2004 по 2014 г. по поводу местнораспространенных сарком мягких тканей, а также транзитных метастазов меланомы конечностей. Средний возраст больных с меланомой составил 53 года (20–85 лет), с саркомами мягких тканей – 51 год (16–86 лет). У больных меланомой очаг локализовался в области нижних конечностей, в то время как у больных саркомами мягких тканей в 11 случаях первичная опухоль располагалась на верхней, в 35 случаях – на нижней конечности.

Все пациенты подвергались гипертермической изолированной регионарной химиоперфузии, в 4 случаях процедура выполнялась многократно, общее число ИРП достигло 76 манипуляций. В качестве цитостатика применялся препарат алкилирующего типа действия из группы производных бис-β-хлорэтиламина – мелфалан, рекомендованный для ИРП. Доза цитостатика рассчитывалась в соответствии с объемом перфузируемой конечности и составляла для верхней конечности – 13 мг/л, для нижней – 10 мг/л, при температуре перфузата 40–41°C. В ходе процедуры осуществлялся мониторинг концентрации мелфалана в перфузионном растворе замкнутого круга, а также в системном кровообращении. Производился забор крови из периферического кровотока и перфузата на 5, 30 и 60-й мин ИРП. В норме системный сброс, т.е. кон-

центрация мелфалана в плазме общего кровотока, не должен превышать 10 %.

В течение первых суток после ИРП больным проводился мониторинг жизненно важных функций в условиях отделения интенсивной терапии. В послеоперационном периоде в течение 30 дней осуществлялся регулярный контроль общего состояния больных (сбор жалоб, объективный осмотр) и показателей лабораторных исследований (клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи) с целью регистрации возможных непосредственных и отсроченных осложнений. Степень местной токсичности оценивали по шкале Wieberdink [12] (табл. 1). Системная токсичность не отличалась от токсичности при стандартных схемах химиотерапии. Степень гематологической токсичности определялась согласно критериям ВОЗ по шкале Common Toxicity Criteria NCIC.

Для профилактики осложнений больным проводилась соответствующая медикаментозная терапия. Учитывая потенциально высокий риск нарушения трофики пораженной конечности, обусловленный осложнениями со стороны сосудистой системы, все пациенты в послеоперационном периоде получали лечение ангиопротекторами, улучшающими микроциркуляцию в зонах нарушенного периферического кровообращения и нормализующими реологические свойства крови. Кроме того, для профилактики тошноты и рвоты после ИРП назначали антиэметики, а при выраженном болевом синдроме продлевали терапию анальгетиками.

Результаты исследования

В течение всего послеоперационного периода наблюдения был оценен характер и степень местных и системных осложнений. Местные осложнения чаще всего наблюдались на 2–3-и сут после проведения ИРП. Из них наиболее частыми были

Таблица 2

Частота гематологических осложнений у пациентов после ИРП

Степень	Гранулоцитопения	Тромбоцитопения	Снижение гемоглобина
0	15 (20 %)	27 (35 %)	14 (18 %)
I	14 (18 %)	15 (20 %)	13 (16 %)
II	26 (35 %)	16 (21 %)	16 (21 %)
III	14 (18 %)	9 (12 %)	24 (32 %)
IV	7 (9 %)	9 (12 %)	10 (13 %)

отёк конечности, гиперемия кожи, боли по ходу сосудов и парестезия. Данные осложнения возникали из-за синергетического местного токсического воздействия цитостатика и высокой температуры на здоровые мягкие ткани конечности.

Основную массу осложнений согласно шкале Wieberdink составили токсические эффекты I–II степени – 40 % и 56 % соответственно, токсичность III степени отмечена в 4 % случаев, IV степень не зарегистрирована, V степень выявлена у 1 больного. Самым частым осложнением явился отек конечности, который зарегистрирован у 58 % больных. Практически все осложнения носили временный характер. В 1 случае нарушение трофики тканей привело к краевому некрозу и несостоятельности послеоперационной раны. Данная пациентка подвергалась иссечению рецидива саркомы мягких тканей с последующей ИРП нижней конечности. В этой ситуации осложнение было обусловлено как локальным цитотоксическим действием мелфалана, так и фактом повторной операции на неблагоприятном преморбидном фоне. У 1 больного на 10-е сут после ИРП в связи с профузным кровотечением, обусловленным распадом опухоли, была выполнена ампутация конечности.

Системная токсичность свойственна всем цитостатическим препаратам и в той или иной степени встречается у подавляющего числа больных, получающих химиотерапию. Одной из основных концепций ИРП является локальное воздействие цитостатического агента на опухоль и препятствие его системному эффекту. Однако в большинстве случаев системного воздействия избежать достаточно сложно. Развитие подобных осложнений связано со сбросом цитостатика через многочисленные сосудистые коллатерали из замкнутого контура в системный кровоток. Являясь алкилирующим агентом, мелфалан, попадая в системный кровоток, оказывает значительное миелодепрессивное действие. Наибольшему влиянию подвержены гранулоци-

тарный и тромбоцитарный ростки кроветворения. Для своевременного выявления гематологических осложнений в послеоперационном периоде 1 раз в 2–3 дня выполнялся клинический анализ крови. Лабораторный мониторинг проводился в течение 10 дней. Начало снижения показателей крови отмечено в среднем на 7 (6–8) сут после ИРП, а их максимальное снижение – на 12 (10–14) сут. Восстановление показателей периферической крови зарегистрировано в среднем на 20 (17–23) сут после ИРП. Почти у всех больных были отмечены те или иные варианты гематологических осложнений, которые были относительно равномерно распределены по степеням токсичности (табл. 2).

В большинстве случаев (80 % больных) наблюдалось снижение уровней лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина, при этом частота возникновения гранулоцитопении III–IV степени составила 27 %, тромбоцитопении – 24 %. Анемия III–IV степени зафиксирована у 45 % больных. Однако в последнем случае токсическое действие препарата играло второстепенную роль. Основной причиной анемии явилась интраоперационная кровопотеря, которая в среднем составила 930 мл (диапазон 400–2800 мл). Такая значимая кровопотеря связана с методикой выполнения изолированной регионарной перфузии конечности: сравнительно небольшой объем теряется при канюлировании сосудов и существенная потеря происходит при отмывании крови от цитостатика. За счет проведения послеоперационной замещающей терапии во всех случаях удалось нормализовать показатели красной крови в среднем на 20–30-е сут. Медленное восстановление связано с токсическим действием мелфалана и угнетением эритроцитарного ростка.

В 13 (17 %) случаях зарегистрирована панцитопения, которая у 6 пациентов явилась причиной развития фебрильной нейтропении. Назначение антибиотиков и противогрибковых препаратов позволило купировать данное осложнение. Осталь-

ным 7 больным с выраженной панцитопенией в схему консервативного лечения включались препараты колониестимулирующих факторов с целью регуляции продукции клеток-предшественников нейтрофильного ростка костного мозга.

У 3 пациентов на фоне тромбоцитопении IV степени зарегистрированы маточные (n=2) и желудочно-кишечные кровотечения (n=1), которые потребовали трансфузии концентрированной взвеси тромбоцитов, что позволило купировать кровотечения консервативно.

Препараты алкилирующего типа действия, к которым относится и мелфалан, обладают высоким уровнем эметогенности. В результате даже при минимальном системном сбросе развиваются тошнота и рвота. В нашем исследовании данное осложнение зарегистрировано у 64 (83 %) больных. При этом в 24 (31 %) случаях отмечена острая рвота, развившаяся в течение 24 ч после ИРП. В остальных случаях зафиксирована тошнота I–II степени, которая длилась не более 2 сут. Для профилактики тошноты и рвоты все пациенты получали терапию антиэметиками различного механизма действия, в основном назначались блокаторы допаминовых и серотониновых рецепторов. При острой тошноте и рвоте предпочтение отдавалось группе антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, которые обладают низкой токсичностью и эффективным специфическим противорвотным действием.

Нами проанализированы осложнения у больных, подвергшихся повторным ИРП. В 2 случаях ИРП производилась дважды, в 2 – трижды. В основном интервалы между операциями составили 4–5 мес, в 1 случае интервал между второй и третьей операциями равнялся 10 мес. У больных, которым ИРП производилась 2 раза, осложнения после первой и второй ИРП не отличались по степени тяжести, лабораторные показатели нормализовались к концу 3-й нед послеоперационного периода. У больных после третьей ИРП отмечены в основном гематологические осложнения III–IV степени, а восстановление соматического статуса и лабораторных данных продолжалось более 3 нед. Осложнений, потребовавших выполнения калечащих операций, у данных больных не зарегистрировано.

Неотъемлемой частью ИРП является регистрация отклонений в концентрации мелфалана в ходе проведения процедуры. Для оценки особенностей фармакокинетики препарата нами выполнялся за-

бор крови из перфузата и периферического кровотока. При этом выявлено динамическое снижение концентрации дигидроксимелфалана (устойчивого конечного продукта мелфалана) в перфузионном растворе: к 5 мин в среднем на 74 %, к 15 мин – на 89 %. К концу процедуры (60 мин) концентрация препарата, как правило, не превышала 7 %. Такое снижение уровня агента обусловлено как его накоплением в опухоли и здоровых мягких тканях конечности, так и сбросом в системный кровоток. При оценке концентрации мелфалана в системном кровотоке не зарегистрировано превышения 10 % порогового уровня. Количество препарата в плазме крови варьировало в пределах 0,69–1,5 %, т.е. в кровоток в среднем попало около 1 мг мелфалана. Эти данные указывают на то, что снижение концентрации препарата в перфузионном растворе происходило в основном за счет его накопления в опухоли и мягких тканях конечности.

Таким образом, изолированная регионарная химиоперфузия при опухолях конечностей является эффективной и сравнительно безопасной процедурой при условии выполнения всех технических требований и адекватного послеоперационного ведения больных.

Обсуждение

Осложнения, встречающиеся после ИРП, как правило, связаны с токсическим воздействием химиопрепаратов на здоровые ткани. Кроме того, хирургическое вмешательство может приводить к развитию сосудистых и неврологических осложнений, нарушающих трофику пораженной конечности. Иногда операция выполняется на фоне уже нарушенной трофики, обусловленной основным процессом, что усугубляет тяжесть послеоперационных осложнений. По данным мультицентрового исследования [5], основную часть местных токсических эффектов составляют отеки конечности, периферическая нейропатия, боли, эритема и др. Практически все осложнения носят временный характер и купируются при симптоматическом лечении либо самостоятельно в течение нескольких недель. Редко встречающиеся кровотечения из послеоперационной раны требуют лишь ее ревизии, а тромбозы глубоких вен – медикаментозного лечения. При этом в 1–2 % случаев ятрогенные причины или быстрое прогрессирование процесса являются поводом для выполнения калечащих операций. В

нашем исследовании в соответствии со шкалой Wieberdink зарегистрированы аналогичный спектр и тяжесть осложнений.

Варианты системных осложнений, как правило, зависят от типа цитостатика и дозы введения. Применение мелфалана часто сопровождается развитием гематологической токсичности. По данным M. Pace et al. [10], которые исследовали эффективность различных вариантов ИПР, изменение со стороны показателей периферической крови выявлено практически у всех больных. Наиболее часто развивалась лейкопения III–IV степени и анемия II–III степени. В нашем исследовании за 10-летний период изучения эффективности ИПР панцитопения зарегистрирована в 17 % случаев, при этом у половины больных наблюдалась фебрильная нейтропения. Совершенствование техники и опыт выполнения ИПР позволили постепенно снизить число подобных системных осложнений.

Интраоперационный мониторинг системного сброса способен своевременно зарегистрировать избыточное поступление цитостатика в общий кровоток, что позволяет свести к минимуму число случаев гематологической токсичности [4, 8]. Кроме того, как указано выше, на эффективность лечения и токсический профиль влияет доза применяемого цитостатика. Техника проведения ИПР, а также расчет дозировки мелфалана в большинстве исследований не имеют существенных различий. Однако осложнения при выполнении данной процедуры варьируют по характеру и степени токсичности [6, 11]. Стандартная доза мелфалана рассчитывается на основании фармакокинетических исследований с учетом его максимальной терапевтической активности. Превышение этой дозы увеличивает вероятность развития осложнений и не влияет на эффективность лечения. По данным T. Cheng et al. [7], при использовании одной и той же методики расчёта дозы выявлено практически пятикратное отклонение в уровнях концентрации препарата у разных больных, что явилось причиной серьезных осложнений при высокой концентрации цитостатика. В нашем исследовании системный сброс не превышал 1,5 %, что свидетельствует о преимущественном накоплении препарата в мягких тканях и опухоли. При этом те или иные системные осложнения выявлены у большинства больных. Мы предполагаем, что такая токсичность обусловлена не только системным сбросом в ходе

выполнения ИПР, но и является итогом постепенного высвобождения препарата из мягких тканей в послеоперационном периоде. Эти результаты указывают на необходимость точного измерения объема перфузируемой конечности для определения оптимальной дозы препарата. G. Beasley et al. [5] для расчета дозы мелфалана, помимо измерения объема конечности, предлагают определять идеальный вес тела. Такая методика, по его данным, позволяет уменьшить число токсических эффектов без снижения эффективности лечения. Оптимальными кандидатами для оценки идеального веса тела являются пациенты повышенного питания с индексом массы тела более 25 кг/м². По данным N. McMahon et al. [9], при коррекции дозы мелфалана в соответствии с показателями идеальной массы тела при уменьшении дозы препарата действительно снижается частота токсических эффектов. При этом отмечена тенденция к увеличению числа клинически значимых ответов в группе больных, которым не уменьшали дозу. Однако отличия в обеих группах в отношении прогноза оказались статистически незначимыми. Эти данные, а также результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения механизмов, позволяющих избежать развития осложнений и выбрать действительно адекватную эффективную дозу мелфалана.

Заключение

Изолированная регионарная химиоперфузия уже доказала свою эффективность в лечении неоперабельных злокачественных новообразований кожи и мягких тканей конечностей. Актуальной проблемой является борьба с осложнениями, которые развиваются под воздействием цитостатиков. Благодаря накопленному опыту уже удалось в определенной мере уменьшить частоту побочных токсических эффектов. Однако пока остается открытым вопрос, касающийся определения оптимального баланса между дозой препарата, его токсичностью и эффективностью лечения. При его решении мы сможем сохранить высокое качество жизни больных не только после реализации эффекта ИПР, но и в течение всего периода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфольд В.М. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 4. С. 276–284.

2. *Переводчикова Н.И.* Руководство по химиотерапии. М., 2005. С. 336–343.

3. *Тришкин В.А., Гафтон Г.И., Канаев С.В., Тришкина Е.В., Ильин Н.В., Ергян С.М.* Оценка эффективности комбинированного лечения больных первичными саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55, № 6. С. 722–726.

4. *Alexander R.H. Jr., Fraker D.L., Bartlett D.L., Libutti S.K., Steinberg S.M., Soriano P., Beresnev T.* Analysis of Factors Influencing Outcome in Patients With In-Transit Malignant Melanoma Undergoing Isolated Limb Perfusion Using Modern Treatment Parameters // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (1). P. 114–118. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7511.

5. *Beasley G.M., Caudle A., Petersen R.P., McMahon N.S., Padussis J., Mosca P.J., Zager J.S., Hochwald S.N., Grobmyer S.R., Delman K.A., Andtbacka R.H., Noyes R.D., Kane J.M., Seigler H., Pruitt S.K., Ross M.L., Tyler D.S.* A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US // *J. Am. Coll. Surg.* 2009. Vol. 208 (5). P. 706–715. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.019.

6. *Bonvalot S., Laplanche A., Lejeune F., Stoeckle E., Le Pêcheux C., Vanel D., Terrier P., Lumbroso J., Ricard M., Antoni G., Cavalcanti A., Robert C., Lassau N., Blay J.Y., Le Cesne A.* Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF- α be better? // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 1061–1068.

7. *Cheng T.Y., Grubbs E., Abdul-Wahab O., Leu S.Y., Hung C.F., Petros W., Aloia T., Fedrau R., Pruitt S., Colvin M., Friedman H., Tyler D.* Marked variability of melphalan plasma drug levels during regional hyperthermic isolated limb perfusion // *Am. J. Surg.* 2003. Vol. 186 (5). P. 460–467.

8. *Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., de Wilt J.H., Burger J.W., Verhoef C.* 20 Years Experience of TNF-Based Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma Metastases: TNF Dose Matters // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (2). P. 627–635. doi: 10.1245/s10434-011-2030-7.

9. *McMahon N., Cheng T.Y., Beasley G.M., Spasojevic I., Petros W., Augustine C.K., Zipfel P., Padussis J.C., Sanders G., Tyler D.S.* Optimizing Melphalan Pharmacokinetics in Regional Melanoma Therapy: Does Correcting for Ideal Body Weight Alter Regional Response of Toxicity? // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (4). P. 953–961. doi: 10.1245/s10434-008-0288-1.

10. *Pace M., Gattai R., Matteini M., Mascitelli E.M., Bechi P.* Toxicity and morbidity after isolated lower limb perfusion in 242 chemo-hyperthermic treatment for cutaneous melanoma: The experience of the Tuscan Reference Centre // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 27. P. 67. doi: 10.1186/1756-9966-27-67.

11. *Rossi C.R., Foletto M., Mocellin S., Pilati P., Lise M.* Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor- α and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases // *Ann. Surg. Oncol.* 2004. Vol. 11 (2). P. 173–177.

12. *Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P., van Slooten E.A., Olthuis G.A.* Dosimetry in isolated perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1982. Vol. 18 (10). P. 905–910.

Получена 17.12.14

REFERENCES

1. *Gafton G.I., Phakadze N.R., Senchik K.Ju., Gel'fol'd V.M.* Promising approaches to therapy of extremity soft tissue sarcomas (isolated regional perfusion, local hyperthermia) // *Prakticheskaja onkologija.* 2004. Vol. 5 (4). P. 276–284.

2. *Perevodchikova N.I.* Guide to chemotherapy. M., 2005. P. 336–343.

3. *Trishkin V.A., Gafton G.I., Kanaev S.V., Trishkina E.V., Il'in N.V., Ergjan S.M.* Assessment of treatment effectiveness of primary extremity soft tissue sarcomas after limb saving surgery // *Voprosy onkologii.* 2009. Vol. 55 (6). P. 722–726.

4. *Alexander R.H. Jr., Fraker D.L., Bartlett D.L., Libutti S.K., Steinberg S.M., Soriano P., Beresnev T.* Analysis of Factors Influencing Outcome in Patients With In-Transit Malignant Melanoma Undergoing Isolated Limb Perfusion Using Modern Treatment Parameters // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (1). P. 114–118. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7511.

5. *Beasley G.M., Caudle A., Petersen R.P., McMahon N.S., Padussis J., Mosca P.J., Zager J.S., Hochwald S.N., Grobmyer S.R., Delman K.A., Andtbacka R.H., Noyes R.D., Kane J.M., Seigler H., Pruitt S.K., Ross M.L., Tyler D.S.* A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US // *J. Am. Coll. Surg.* 2009. Vol. 208 (5). P. 706–715. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.019.

6. *Bonvalot S., Laplanche A., Lejeune F., Stoeckle E., Le Pêcheux C., Vanel D., Terrier P., Lumbroso J., Ricard M., Antoni G., Cavalcanti A., Robert C., Lassau N., Blay J.Y., Le Cesne A.* Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF- α be better? // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 1061–1068.

7. *Cheng T.Y., Grubbs E., Abdul-Wahab O., Leu S.Y., Hung C.F., Petros W., Aloia T., Fedrau R., Pruitt S., Colvin M., Friedman H., Tyler D.* Marked variability of melphalan plasma drug levels during regional hyperthermic isolated limb perfusion // *Am. J. Surg.* 2003. Vol. 186 (5). P. 460–467.

8. *Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., de Wilt J.H., Burger J.W., Verhoef C.* 20 Years Experience of TNF-Based Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma Metastases: TNF Dose Matters // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (2). P. 627–635. doi: 10.1245/s10434-011-2030-7.

9. *McMahon N., Cheng T.Y., Beasley G.M., Spasojevic I., Petros W., Augustine C.K., Zipfel P., Padussis J.C., Sanders G., Tyler D.S.* Optimizing Melphalan Pharmacokinetics in Regional Melanoma Therapy: Does Correcting for Ideal Body Weight Alter Regional Response of Toxicity? // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (4). P. 953–961. doi: 10.1245/s10434-008-0288-1.

10. *Pace M., Gattai R., Matteini M., Mascitelli E.M., Bechi P.* Toxicity and morbidity after isolated lower limb perfusion in 242 chemo-hyperthermic treatment for cutaneous melanoma: The experience of the Tuscan Reference Centre // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 27. P. 67. doi: 10.1186/1756-9966-27-67.

11. *Rossi C.R., Foletto M., Mocellin S., Pilati P., Lise M.* Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor- α and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases // *Ann. Surg. Oncol.* 2004. Vol. 11 (2). P. 173–177.

12. *Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P., van Slooten E.A., Olthuis G.A.* Dosimetry in isolated perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1982. Vol. 18 (10). P. 905–910.