

## Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей

Е.В. Левченко<sup>1</sup>, Э.Д. Гумбатова<sup>1</sup>, С.А. Кулева<sup>1</sup>, К.Ю. Сенчик<sup>1</sup>,  
О.Ю. Мамонтов<sup>1</sup>, П.С. Калинин<sup>1</sup>, Е.М. Сенчуров<sup>1</sup>, Ю.А. Пунанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Эльвира Джангировна Гумбатова [gumbatovaelvira@gmail.com](mailto:gumbatovaelvira@gmail.com)

**Введение.** Терапия метастатического поражения злокачественных опухолей является одной из важнейших проблем современной детской онкологии. Наличие отдаленных метастазов рассматривается как основной признак генерализации опухолевого процесса. В целях улучшения результатов лечения таких пациентов нами было предложено дополнить циторедуктивную операцию интраоперационной изолированной химиоперфузией легкого и/или плевры цитостатиком.

**Цель исследования** — определение эффективности метастазэктомии, комбинированной с изолированной химиоперфузией легкого/плевры (ИХПЛ/ИХПП) в условиях гипероксии у детей.

**Материалы и методы.** За 10 лет исследования (2008–2018 гг.) на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было произведено 45 ИХПЛ и ИХПП у 30 больных с внутрилегочными и внутриплевральными метастазами различных злокачественных опухолей костей. Метод ИХПЛ представляет собой хирургическую процедуру, в процессе которой происходит временное выключение легкого из кровообращения и его перфузия модифицированным физиологическим раствором, содержащим высокие концентрации противоопухолевого препарата (мелфалан или цисплатин), что позволяет осуществить доставку высоких доз цитостатика, избегая при этом системного воздействия препарата. В случаях выявления метастатического поражения париетальной плевры после метастазэктомии выполняли ИХПП, заключающуюся в дренировании плевральной полости и интраоперационном проведении после ушивания операционной раны гипертермической (42°C) химиоперфузии плевральной полости раствором цисплатина в течение 2 ч.

**Результаты.** У детей со злокачественными опухолями костей было выполнено 37 изолированных химиоперфузий с цисплатином и 8 — с мелфаланом. У 27 пациентов проведено 36 ИХПЛ, у 7 больных — 9 ИХПП. Девяти (20 %) пациентам выполнена билатеральная перфузия с интервалом от 1,5 до 31 мес.

Летальных исходов во время операций и в послеоперационном периоде не было. Средняя длительность хирургических вмешательств составила  $270 \pm 90$  (120–520) мин. Количество удаленных очагов — от 1 до 56 (среднее значение — 9). Средняя кровопотеря составила  $300 \pm 200$  (150–1000) мл. Средний период наблюдения составил 45 мес; медиана общей выживаемости — 38 мес; 3-летняя общая выживаемость —  $65,5 \pm 9,4$  %. Выживаемость без прогрессирования —  $40,5 \pm 10,5$  % ( $n = 30$ ).

**Выводы.** ИХПЛ/ИХПП с цитостатиками — это метод комплексной терапии, способный улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных, особенно при исчерпанной возможности других вариантов лечения.

**Ключевые слова:** химиоперфузия, остеогенная саркома, саркома Юинга, метастатическое поражение легких, комплексная терапия, распространенные формы, изолированная локальная химиоперфузия, цисплатин, мелфалан

**Для цитирования:** Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Калинин П.С., Сенчуров Е.М., Пунанов Ю.А. Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):40–7.

### Isolated chemoperfusion of the lung and pleura as a method of treatment in children with common forms of solid bone tumors

E. V. Levchenko<sup>1</sup>, E. D. Gumbatova<sup>1</sup>, S. A. Kuleva<sup>1</sup>, K. Yu. Senchik<sup>1</sup>,  
O. Yu. Mamontov<sup>1</sup>, P. S. Kalinin<sup>1</sup>, E. M. Senchurov<sup>1</sup>, Yu. A. Punanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; <sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

**Introduction.** Therapy of malignant tumors is one of the most important problems of modern pediatric oncology. The presence of distant metastases is considered as the main sign of generalization of the tumor process. In order to improve the results of treatment of these patients, we proposed to supplement cytoreductive surgery with intraoperative isolated chemoperfusion of the lung and/or pleura with cytostatic.

**The purpose of the study** is to determine the effectiveness of metastasectomy combined with isolated lung/pleura chemoperfusion (ILCP/PCP) under conditions of hyperoxia in children.

**Materials and methods.** For 10 years of research (2008–2018) on the basis of the N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology produced 45 ILCP and PCP in 30 patients with intrapulmonary and intrapleural metastases of various malignant bone tumors.

The ILCP method is a surgical procedure, during which the lung is temporarily switched off from the circulation and perfused with modified saline containing high concentrations of an antitumor drug (melphalan or cisplatin), which allows delivery of high doses of cytostatics while avoiding systemic exposure to the drug. In cases of detection of metastatic lesions of the parietal pleura after metastasectomy, PCP was performed, consisting in drainage of the pleural cavity and intraoperatively conducting, after suturing the surgical wound, hyperthermic (42°C) chemoperfusion of the pleural cavity with a cisplatin solution for 2 hours.

**Results.** In children with malignant bone tumors, 37 isolated chemoperfusions with cisplatin and 8 with melphalan were performed. In 27 patients, 36 ILCP were performed, in 7 patients — 9 PCP. Nine (20 %) patients underwent bilateral perfusion with an interval from 1.5 to 31 months.

There were no lethal outcomes during operations and in the postoperative period. The average duration of surgical interventions was  $270 \pm 90$  (120–520) minutes. The number of remote foci — from 1 to 56 (average value — 9). The average blood loss was  $300 \pm 200$  (150–1000) ml. The mean follow-up was 45 months; median overall survival — 38 months; 3-year overall survival —  $65.5 \pm 9.4$  %. Survival without progression —  $40.5 \pm 10.5$  % ( $n = 30$ ).

**Conclusions.** ILCP/PCP with cytostatics is a method of complex therapy that can improve the quality and increase the life expectancy of patients, especially with the exhausted possibility of other treatment options.

**Key words:** chemoperfusion, osteogenic sarcoma, Ewing's sarcoma, metastatic lung disease, complex therapy, common forms, isolated local chemoperfusion, cisplatin, melphalan

**For citation:** Levchenko E.V., Gumbatova E.D., Kuleva S.A., Senchik K.Yu., Mamontov O.Yu., Kalinin P.S., Senchurov E.M., Punanov Yu.A. Isolated chemoperfusion of the lung and pleura as a method of treatment in children with common forms of solid bone tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):40–7.

#### Информация об авторах

Е.В. Левченко: д.м.н., заведующий хирургическим торакальным отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: levchev@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN-код: 2743-8968

Э.Д. Гумбатова: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

К.Ю. Сенчик: д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: k-yurivich@bk.ru

О.Ю. Мамонтов: к.м.н., врач-онколог хирургического торакального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: mamontoleg@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9051-2637>

П.С. Калинин: к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: 1\_11\_1988@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7636-7998>

Е.М. Сенчуров: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

Ю.А. Пунанов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovy55@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

#### Information about the authors

E.V. Levchenko: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Thoracic Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: levchev@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN-код: 2743-8968

E.D. Gumbatova: Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

K.Yu. Senchik: Dr. of Sci. (Med.) Leading Researcher of Anesthesiology and Intensive Care Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k-yurivich@bk.ru

O.Yu. Mamontov: Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of Surgical Thoracic Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mamontoleg@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9051-2637>

P.S. Kalinin: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of Department of Diagnostic Radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 1\_11\_1988@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7636-7998>

E.M. Senchurov: Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

Yu.A. Punanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: punanovy55@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

#### Вклад авторов

Е.В. Левченко: внедрение метода, проведение оперативного этапа лечения, разработка дизайна исследования, ведение больных, написание текста статьи, научная редакция статьи

Э.Д. Гумбатова: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор литературных публикаций, написание текста статьи

С.А. Кулева: разработка дизайна исследования, ведение больных, анализ полученных данных, написание текста статьи, научная редакция статьи

К.Ю. Сенчик: выполнение процедуры изолированной химиоперфузии

О.Ю. Мамонтов: написание текста статьи

П.С. Калинин: координация радиологического обследования пациентов, проведение лучевой диагностики

Е.М. Сенчуров: ведение больных, участие в оперативном этапе лечения

Ю.А. Пунанов: ведение больных

**Authors' contributions**

*E.V. Levchenko: implementation of the method, carrying out the operational stage of treatment, research design development, patients' management, writing the text of the article, scientific edition of the article*

*E.D. Gumbatova: patients' management, analysis of scientific material, analysis of the data, a review of literary publications, writing the text of the article*

*S.A. Kuleva: research design development, patients' management, analysis of the data, writing the text of the article, scientific edition of the article*

*K.Yu. Senchik: performing an isolated chemoperfusion procedure*

*O. Yu. Mamontov: writing the text of the article*

*P.S. Kalinin: coordination of radiological examination of patients, use of radiologic procedures in diagnosis*

*E.M. Senchurov: patients' management, participation in the operational stage of treatment*

*Yu.A. Pupanov: patients' management*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Введение**

Метастатическое поражение легких встречается при большинстве злокачественных опухолей костей. Злокачественные новообразования (ЗНО) костей представляют собой достаточно разнородную группу нозологических форм, отличающихся клиническими проявлениями, способностями к метастазированию, рецидивированию, чувствительностью к химиотерапии и лучевым методам воздействия. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев злокачественных опухолей костей, что составляет 1 % всех малигнизированных новообразований. В 50 % наблюдений первичные злокачественные опухоли костей представлены остеогенными саркомами [1], на 2-м месте саркомы Юинга. Остальные гистологические формы встречаются реже. Гораздо чаще костные саркомы выявляются у детей и подростков во втором десятилетии жизни, когда их частота составляет 3 на 100 000 населения [1]. Остеогенная саркома представлена в 35–50 % случаев всех злокачественных опухолей костей у детей и подростков [2]. Частота встречаемости – 4 случая на 1 000 000 за год. При первичном обследовании у 20 % пациентов диагностируется распространенная форма заболевания, а еще у 22 % происходит прогрессирование на разных этапах лечения [3]. Появление метастазов в легких является результатом генерализации опухолевого процесса [3, 4]. За последние 30 лет достигнут значительный прогресс в терапии ЗНО костей у детей. Однако большая часть наблюдений касается пациентов с локализованными формами заболеваний. Общая выживаемость (ОВ) в этих случаях достигает 75–90 % [5]. К сожалению, около 10–40 % детей со злокачественными опухолями имеют метастазы уже при первичной диагностике. ОВ при IV стадии варьирует от 17 до 70 % в зависимости от гистологической верификации первичной опухоли [6–9]. Результаты многочисленных проведенных исследований показали, что наиболее благоприятными прогностическими факторами для распространенной формы остеогенной саркомы являются появление метастатических образований не во время неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии, а после завершения лечения; более длительный безрецидивный интервал между лечением и прогрессированием; отсутствие экстраторакальных метастазов;

выраженный патоморфоз опухоли по операционному материалу и возможность удаления всех метастатических образований хирургическим путем [10]. Внелегочные метастазы и местный рецидив рассматриваются многими авторами как неблагоприятные прогностические факторы [3, 11–14].

Отличительной особенностью саркомы Юинга, которая составляет 10–15 % наблюдений, является ее химио- и радиочувствительность. Имеющиеся публикации содержат противоречивые мнения о применении хирургического лечения метастатических образований в легких у детей [3, 15, 16]. Однако в 2011 г. P.A. Letourneau et al. доказали, что у детей с саркомой Юинга и метастатическими образованиями в легких хирургический подход лечения увеличивает 5-летнюю выживаемость до 80 % [17]. Отсутствие единого мнения и убедительные данные эффективности метастазэктомии обуславливают поиск и разработку новых альтернативных, в том числе комбинированных, подходов к терапии данной категории больных. Перспективным у этих детей в дополнение к циторедуктивной операции может стать проведение интраоперационной изолированной химиоперфузии легкого и/или плевры (ИХПЛ/ИХПП) цитостатиком. Смысл ИХПЛ заключается во временном выключении легкого из кровообращения и перфузии его модифицированным физиологическим раствором, содержащим высокие концентрации противоопухолевого препарата, что позволяет осуществить доставку высоких доз химиопрепарата в легкое, избегая при этом системного воздействия на организм [18–25]. В случаях же выявления метастатического поражения париетальной плевры после метастазэктомии проводили гипертермическую ИХПП в целях антибластики.

**Целью настоящего исследования** стало определение эффективности метастазэктомии, комбинированной с ИХПЛ/ИХПП, у детей.

**Материалы и методы**

В период с марта 2008 г. по январь 2018 г. на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова было выполнено 45 ИХПЛ и ИХПП у 30 больных с внутрилегочными и внутриплевральными метастазами различных ЗНО костей. Большую часть группы составили дети



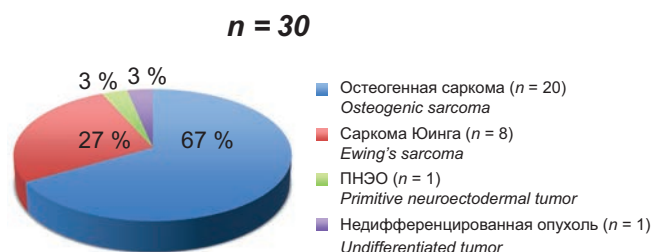


Рис. 1. Патогистологические варианты исследуемой группы больных

Fig. 1. Histopathological variants of the studied group of patients

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемой группы (n = 30)

Table 1. General characteristics of patients of the studied group (n = 30)

Показатель Indicator	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
<b>Возраст, годы:</b> Age, years:		
среднее значение average value	12,8	
медиана median	13,5	
<b>Возрастные диапазоны, годы:</b> Age ranges, years:		
0–4	1	3,3
5–9	5	16,7
10–14	10	33,3
15–18	14	46,7
<b>Пол:</b> Gender:		
мальчики boys	18	60
девочки girls	12	40
<b>Стадия (первично):</b> Stage (primary):		
I	0	0
II	14	46,7
III	0	0
IV	16	53,3
<b>Поражение легких:</b> Lung damage:		
синхронно synchronously	16	53,3
метахронно metachronically	14	46,7
<b>Локализация:</b> Localization:		
односторонние one-sided	7	23,3
двусторонние bilateral	23	76,7

с остеогенной саркомой – 20 (67 %), с саркомой Юинга – 8 (27 %), также пролечено по 1 (3 %) ребенку с примитивной нейроэктодермальной опухолью (ПНЭО) и недифференцированной саркомой (рис. 1).

В половине случаев (46,7 %) возраст больных составил 15–18 лет. Средний возраст – 12,8 года, медиана – 13 лет. Мужской пол преобладал: мальчиков – 18 (60 %), девочек – 12 (40 %) (табл. 1).

Синхронное и метахронное поражение легких на момент поступления было приблизительно одинаковым: 53,3 % и 46,7 % соответственно. Превалировало двустороннее поражение легких – 23 (76,7 %) паци-

ента. Дети поступали преимущественно со II (46,7 %) и IV (53,3 %) стадиями заболевания (см. табл. 1). В исследуемой группе, по данным компьютерной томографии (КТ), преобладали больные с метастатическим поражением легких в количестве до 10 очагов, что составило 80 % – 36 операций. Наличие более 10 легочных метастазов подтвердилось во время 13 (28,9 %) оперативных вмешательств. Размеры метастазов не превышали 3 см у большинства пациентов (77,8 %) (табл. 2). Распределение больных по указанным признакам основывалось на собственных данных.

Таблица 2. Общая характеристика метастатических образований в исследуемой группе (n = 45)

Table 2. General characteristics of metastatic lesions in the study group (n = 45)

Показатель Indicator	Число пациентов Number of patients	%
<b>Количество метастатически пораженных очагов в легких (по данным КТ):</b> Number of metastatic lesions in the lungs (according to CT):		
до 10 up to 10	36	80
10 и более 10 or more	9	20
<b>Количество метастатически пораженных очагов в легких (интраоперационные):</b> Number of metastatic lesions in the lungs (intraoperative):		
до 10 up to 10	32	71,1
10 и более 10 or more	13	28,9
<b>Размер наибольшего метастаза:</b> Size of the largest metastasis:		
до 3 см up to 3 cm	35	77,8
3 см и более 3 cm and more	10	22,2

Основными критериями для проведения ИХПЛ в сочетании с метастазэктомией были следующие:

- 1) морфологически подтвержденный диагноз метастатического поражения легких интраоперационно путем срочного гистологического и цитологического исследования;
- 2) возможность выполнения радикальной симультанной операции по поводу первичной злокачественной опухоли или ее рецидива;
- 3) локализация метастатических изменений только в легких;
- 4) возможность полного хирургического удаления метастатических очагов из легочной ткани (по данным радиологического обследования – рентгенография или КТ грудной клетки);
- 5) резистентность к системной противоопухолевой терапии или ее неэффективность;
- 6) отсутствие других возможных терапевтических воздействий за исключением хирургического удаления метастатических опухолевых очагов из ткани легкого;
- 7) общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Карновского – 80–100 %;

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперированная онкологическая группа) — 0–1 балл);

8) достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные электрокардиограммы в пределах нормы, объем форсированного выдоха за 1 с > 75 % от нормы);

9) адекватная функция печени (аланинами-нотрансфераза ≤ 2,5 нормы; аспаратаминотрансфераза ≤ 2,5 нормы), почек (креатинин < 1,5 верхних границ нормы), костного мозга (гранулоциты > 2 × 10<sup>9</sup>/л, тромбоциты > 150 × 10<sup>9</sup>/л).

Критериями исключения считались следующие:

- 1) тяжелая сопутствующая патология;
- 2) печеночная и почечная недостаточность;
- 3) наличие острого инфекционного заболевания;
- 4) наличие прогрессирования по основному

очагу.

В процессе госпитализации все дети были полностью обследованы на предмет соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения.

Для проведения ИХПЛ использовались противоопухолевые препараты мелфалан или цисплатин. Выбор цитостатиков, а также их доз был основан на литературных данных, свидетельствующих об эффективности мелфалана и цисплатина при их использовании для ИХПЛ в экспериментальных моделях [22–26]. Исходя из литературных данных, известно, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии легкого у взрослого больного со средним весом 70 кг составляет 60 мг при температуре раствора 37 °С и 45 мг при температуре раствора 42 °С [20]. Для каждого ребенка мелфалан рассчитывался, исходя из пропорции по конкретной массе тела. ИХПЛ с цисплатином проводилась только в условиях нормотермической (37 °С) температуры перфузионного раствора. Доза препарата составляла от 70 до 300 мг. Начиная с 2016 г., она рассчитывалась по КТ-волюметрии легкого из расчета 0,019 мг/см<sup>3</sup> для мелфалана и 0,081 мг/см<sup>3</sup> легкого для цисплатина с учетом объема его резекции [26].

Выполнение метастазэктомии в 4 (13,3 %) случаях сочеталось с плеврэктомией, в 1 — с лобэктомией, в 1 — с резекцией перикарда и еще в 1 с анатомической резекцией S1–3 слева (табл. 3).

Всем больным после торакотомии выполнялось удаление пальпируемых в паренхиме легкого метастатических очагов. Вторым этапом проводилось срочное гистологическое и цитологическое исследование одного из удаленных образований легкого. Решение о расширении оперативного вмешательства до ИХПЛ/ИХПП принималось только при наличии морфологически подтвержденного злокачественного характера в удаленном операционном материале.

Методика ИХПЛ заключалась в следующем. Первым этапом производилась задняя медиастинотомия, выделение и временное пережатие на время перфузии доступных бронхиальных сосудов и нижней легочной связки. После выполнения передней медиастино-

Таблица 3. Объем комбинированных резекций у детей с ИХПЛ/ИХПП (n = 45)

Table 3. The volume of combined resections in children with ILCP/PCP (n = 45)

№	Объем резекции Resection volume	Количество оперативных вмешательств Number of operations (n = 45)	
		абс. число abs.	относительное значение, % relative value
1	Резекция перикарда Pericardial resection	1	2,2
2	Плеврэктомия Pleurectomy	4	8,9
3	Лобэктомия Lobectomy	1	2,2
4	Анатомическая резекция S1–2–3 слева Anatomical resection S1–2–3 on the left	1	2,2
5	Всего Total	7	15,6

томии и продольной перикардотомии проводилось выделение устьев легочной артерии и обеих легочных вен. Внутривенно системно вводился гепарин из расчета 100 ЕД/кг массы тела больного. Выполнялось пережатие легочных сосудов при помощи сосудистых зажимов и установка канюль в просвет сосудов. Использовались педиатрические артериальные перфузионные канюли — прямая 6 French (FR) для артерии и изогнутая 8 FR для венозного русла. Далее проводилась изолированная перфузия легкого раствором мелфалана или цисплатина в течение 30 мин при температуре перфузата 37 °С.

Температура перфузионного раствора контролировалась при помощи электронных термометров (Citizen, Япония), установленных в специальные порты в поливинилхлоридных магистралях на уровне входа и выхода из оксигенатора. В качестве перфузионной среды был использован физиологический раствор NaCl в объеме 1000 мл. В оксигенатор осуществлялась подача кислорода FiO<sub>2</sub> (фракционное содержание кислорода во вдыхаемой смеси) 100 % с объемной скоростью 180–220 мл/мин. Также для создания гипероксии в перфузируемом легком проводилась высокочастотная вентиляция легкого увлажненной кислородной смесью FiO<sub>2</sub> 40 %, Рееп +5 см H<sub>2</sub>O с частотой от 50 до 100 вдохов в мин. Объемная скорость ИХПЛ составляла 180–220 мл/мин, так, чтобы давление в легочной артерии не превышало 30 мм рт. ст. Давление контролировалось при помощи манометра, подключенного к артериальной магистрали перед канюлей.

Перфузия завершалась «отмыванием» перфузируемого легкого от цитостатика 2000 мл 0,9 % раствора NaCl на 70 кг веса пациента, ушиванием мест канюляции сосудов, включением легкого в кровообращение и введением протамина сульфата из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина в целях нейтрализации последнего.

Схема изолированной химиоперфузии представлена на рис. 2.

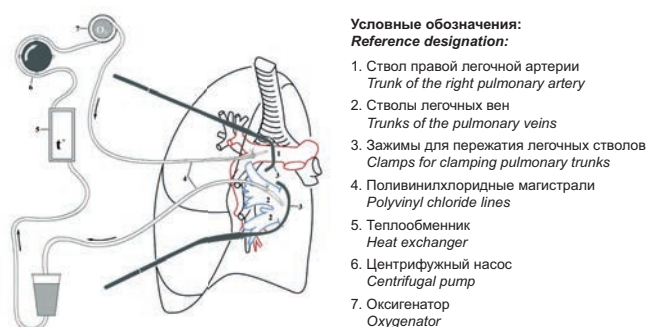


Рис. 2. Схема выполнения химиоперфузии

Fig. 2. Scheme of chemoperfusion

**Непосредственные результаты**

У детей со злокачественными опухолями костей было выполнено 37 изолированных химиоперфузий с цисплатином и 8 – с мелфаланом. У 27 пациентов осуществлено 36 ИХПЛ, у 7 больных – 9 ИХПП. Девяти (20 %) пациентам выполнена билатеральная перфузия с интервалом от 1,5 до 31 мес. Летальных исходов во время операций и в постоперационном периоде не было. Средняя длительность хирургических вмешательств составила  $270 \pm 90$  (120–520) мин. Количество удаленных очагов – от 1 до 56 (среднее значение – 9). Средняя кровопотеря –  $300 \pm 200$  (150–1000) мл.

Частота возникновения осложнений представлена в табл. 4.

Каких-либо субъективных (анорексия) и гематологических осложнений, связанных с системным действием введенных цитостатиков, у пациентов не наблюдалось.

В 8 (17,7 %) случаях в послеоперационном периоде после ИХПЛ/ИХПП возник постперфузионный интерстициальный отек легкого. У части пациентов ( $n = 7$ ) в раннем послеоперационном периоде после

ИХПЛ/ИХПП с препаратом платины диагностирована пневмония. Были зарегистрированы по 3 случая пневмоторакса после использования цисплатина и мелфалана (8,1 % и 42,9 % соответственно). Гидроторакс был выявлен в 3 (8,1 %) наблюдениях после цисплатина и в 1 (3 %) – после мелфалана.

**Отдаленные результаты**

Средний период наблюдения за больными составил 45 мес. Медиана ОВ – 38 мес. Трехлетняя ОВ –  $65,5 \pm 9,4$  %.

Анализируя полученные показатели выживаемости больных после ИХПЛ, выявлено, что средний период до прогрессирования составил 24 мес (от 1,3 до 51 мес). Медиана до прогрессирования – 21 мес. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в нашей когорте была равна  $40,5 \pm 10,5$  % (рис. 3).

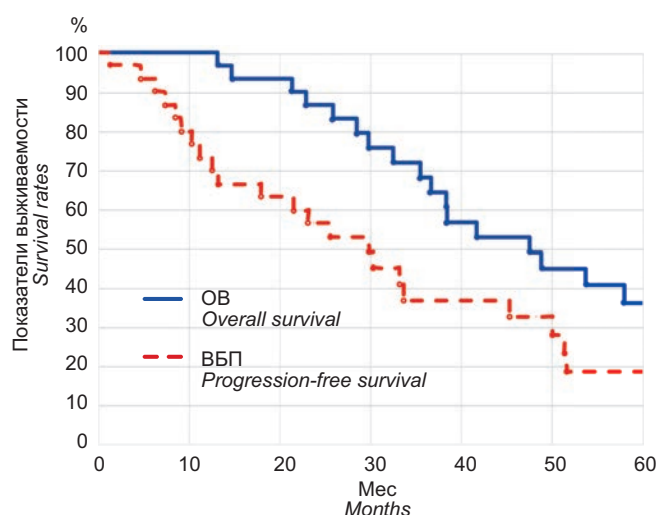


Рис. 3. Показатели выживаемости пациентов с метастатическим поражением легких

Fig. 3. Survival rates of patients with metastatic lung disease

Таблица 4. Осложнения, связанные с ИХПЛ/ИХПП ( $n = 45$ )Table 4. Complications associated with ILCP/PCP ( $n = 45$ )

Осложнения Complications	Цисплатин Cisplatin ( $n = 37$ )		Мелфалан Melphalan ( $n = 7$ )		Цисплатин + мелфалан Cisplatin + melphalan ( $n = 45$ )	
	абс. число abs.	%	абс. число abs.	%	абс. число abs.	%
Отек легкого (без дыхательной недостаточности, выявлен рентгенологически) Pulmonary edema (without respiratory failure, radiographically)	1	2,7	0	0	1	2,2
Дыхательная недостаточность I степени Respiratory failure I degree	1	2,7	0	0	1	2,2
Дыхательная недостаточность II степени Respiratory failure II degree	3	8,1	1	14,3	4	8,9
Дыхательная недостаточность III степени Respiratory failure III degree	2	5,4	0	0	2	4,4
Пневмония Pneumonia	6	16,2	0	0	6	13,3
Пневмоторакс Pneumothorax	3	8,1	3	42,9	6	13,3
Гидроторакс Hydrothorax	3	8,1	1	3	4	8,9



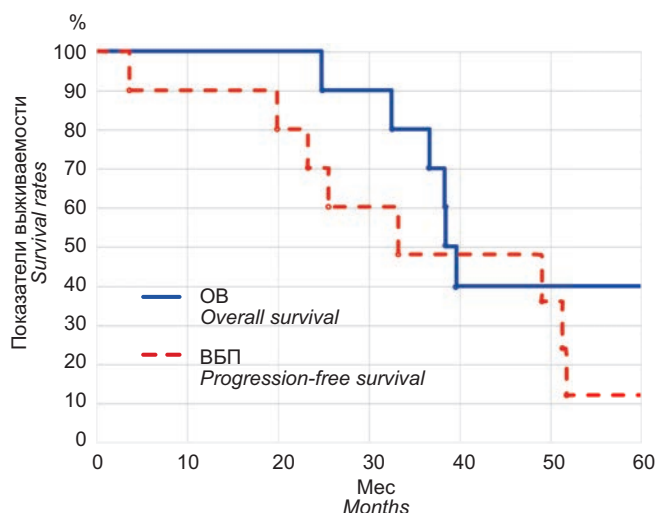


Рис. 4. Показатели выживаемости пациентов с метастатическим поражением плевры

Fig. 4. Survival rates of patients with metastatic lesions of the pleura

У детей с вторичным поражением плевры ОВ и ВП при методике комбинации локального лечения составили  $70 \pm 14,5\%$  и  $48 \pm 16,4\%$  соответственно (рис. 4).

Средний период до прогрессирования (по легким) был  $23 \pm 14$  мес, медиана – 21 мес. Трехлетняя ОВ пациентов, которым проводилась химиоперфузия легких, составила  $64,4 \pm 9,1\%$ .

### Выводы

ИХПЛ/ИХПП с мелфаланом или цисплатином – относительно безопасная процедура, хорошо переносимая и воспроизводимая в высокоспециализированных стационарах. ИХПЛ/ИХПП с цитостатиком является локальным методом лечения и может рассматриваться как возможный компонент комплексной терапии пациентов с изолированным метастатическим поражением легких, способный улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных, особенно при исчерпанной возможности других методов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркома, саркома Юинга). Злокачественные опухоли 2016;2(4):186–99. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-203–215. [Fedenko A.A., Bohyan A.Yu., Gorbunova V.A., Makhson A.N., Teplyakov V.V. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors (osteosarcoma, Ewing's sarcoma). Zlokhachestvennyye opukholi = Malignant tumors 2016;2(4):186–99. (In Russ.).]
2. Сенжапова Э.Р., Дзампаев А.З., Хестанов Д.Б., Нисиченко Д.В., Рыков М.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с остеосаркомой. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Российское общество детских онкологов, 2015. [Электронный ресурс]: <http://www.pediatriconcology.ru/upload/iblock/ee6/osteosarkoma.pdf> (дата обращения 19.08.18). [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of children with osteosarcoma. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Society of Pediatric Oncologists, 2015. [Electronic resource]: <http://www.pediatriconcology.ru/upload/iblock/ee6/osteosarkoma.pdf> (appeal date 19.08.18). (In Russ.).]
3. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D., Healey J.H., Bernstein M.L., Betcher D., Ferguson W.S., Gebhardt M.C., Goorin A.M., Harris M., Kleiner E., Link M.P., Nadel H., Nieder M., Siegal G.P., Weiner M.A., Wells R.J., Womer R.B., Grier H.E.; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008;26:633–8. doi: 10.1200/JCO.2008.14.0095.
4. Temeck B.K., Wexler L.H., Steinberg S.M., McClure L.L., Horowitz M., Pass H.I. Metastectomy for sarcomatous pediatric histologies: results and prognostic factors. Ann Thorac Surg 1995;59(6):1385–9; discussion 1390. PMID: 7771815.
5. Kayton M.L. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. Thorac Surg Clin 2006;16:167–83. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.01.001.
6. Fuchs J., Seitz G., Handgretinger R., Schafer J., Warmann S.W. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. Semin Pediatr Surg 2012;21(1):79–87. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2011.10.008.
7. Chou A.J., Kleiner E.S., Krailo M.D., Chen Z., Betcher D.L., Healey J.H., Conrad E.U. 3rd, Nieder M.L., Weiner M.A., Wells R.J., Womer R.B., Meyers P.A.; Children's Oncology Group. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 2009;115:5339–48. doi: 10.1002/cncr.24566.
8. Buddingh E.P., Anninga J.K., Versteegh M.I., Taminiau A.H., Egeler R.M., van Rijswijk C.S., Hogendoorn P.C., Lankester A.C., Gelderblom H. Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer 2010;54(22):216–21. doi: 10.1002/pbc.22293.
9. Gelderblom H., Jinks R.C., Sydes M., Bramwell V.H., van Glabbeke M., Grimer R.J., Hogendoorn P.C., McTiernan A., Lewis I.J., Nooij M.A., Taminiau A.H., Whelan J. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. Eur J Cancer 2011;47:895–902. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.036.
10. Briccoli A., Rocca M., Salone M., Guzzardella G.A., Balladelli A., Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985–2005. Surg Oncol 2010;19:193–9. doi: 10.1016/j.suronc.2009.05.002.
11. Slade A.D., Warneke C.L., Hughes D.P., Lally K.P., Hayes-Jordan A.A., Austin M.T. Effect of concurrent metastatic disease on survival in children and adolescents undergoing lung resection for metastatic osteosarcoma. J Pediatr Surg 2015;50:157–60; discussion 160. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.038.
12. Leary S.E., Wozniak A.W., Billups C.A., Wu J., McPherson V., Neel M.D., Rao B.N., Daw N.C. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: The St. Jude Children's Research Hospital experience. Cancer 2013;119:2645–53. doi: 10.1002/cncr.28111.
13. Harting M.T., Blakely M.L., Jaffe N., Cox C.S., Hayes-Jordan A., Benjamin R.S., Raymond A.K., Andrassy R.J., Lally K.P. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. J Pediatr Surg 2006;41:194–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.089.
14. McCarville M.B., Kaste S.C., Cain A.M., Goloubeva O., Rao B.N., Pratt C.B. Prognostic factors and imaging patterns of recurrent pulmonary nodules after thoracotomy in children with osteosarcoma. Cancer 2001;91:1170–6. PMID: 11267963.
15. Heij H.A., Vos A., Kraker J., Voute P.A. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. Surgery 1994;115:687–93. PMID: 8197559.

16. Paulussen M., Ahrens S., Craft A.W., Dunst J., Frohlich B., Jabar S., Rube C., Winkelmann W., Wissing S., Zoubek A., Jurgens H. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3044–52. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3044.
17. Letourneau P.A., Shackett B., Xiao L., Trent J., Lally K., Hayes-Jordan A. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival. *J Pediatr Surg* 2011;46:332–5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.11.013.
18. Hendriks J.M.H., Van Schil P., Van Oosterom A., Kuppen P.J.K., van Marck E., Eyskens E. Isolated lung perfusion with melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma. *Eur Surg Res* 1999;31:267–71. doi: 10.1159/000008702.
19. Schröder C., Fisher S., Pieck A., Muller A., Jaehde U., Kirchner H., Haverich A., Macchiarini P. Technique and results of hyperthermic isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:41–6. doi: 10.1016/S1010-7940(02)00216-6.
20. Van Schil P.E. Surgical treatment for pulmonary metastases. *Acta Clin Belg* 2002;57(6):333–9. doi: 10.1179/acb.2002.062.
21. Nawata S., Abecasis N., Ross H.M., Abolhoda A., Cheng H., Sachar K.S., Burt M.E. Isolated lung perfusion with melphalan for the treatment of metastatic pulmonary sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(6):1542–7; discussion 1547–8. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70013-2.
22. Hendriks J.M.H., Van Schil P.E.Y. Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases. *Surg Oncol* 1998;7(1):59–63. doi: 10.1016/S0960-7404(98)00028-0.
23. Левченко Е.В., Тимофеева Е.С., Сенчик К.Ю., Моисеенко В.М., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Дунаевский И.В., Гельфонд В.М. Перфузия изолированного легкого цитостатиками. Первый опыт. *Вопросы онкологии* 2011;57(4):533. [Levchenko E.V., Timofeeva E.S., Senchik K.Yu., Moiseenko V.M., Barchuk A.S., Lemekhov V.G., Dynaevskii I.V., Gelfond V.M. Perfusion of an isolated lung with cytostatics. First experience. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(4):533. (In Russ.)].
24. Тимофеева Е.С., Левченко Е.В., Моисеенко В.М. Изолированная перфузия легкого цитостатиками. *Вопросы онкологии* 2011;57(2):147–54. [Timofeeva E.S., Levchenko E.V., Moiseenko V.M. Isolated lung perfusion with cytostatic drugs. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(2):147–54. (In Russ.)].
25. Левченко Е.В., Тимофеева Е.С., Сенчик К.Ю., Моисеенко В.М., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Дунаевский И.В., Гельфонд В.М., Горюхов Л.В. Изолированная химиоперфузия легкого цитостатиками. Опыт применения. Актуальные вопросы клинической онкологии. Сборник научных трудов, посвященный 65-летию Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» и 20-летию Санкт-Петербургской общественной организации «Ассоциация помощи онкологическим больным «Антирак» 2011:162–3. [Levchenko E.V., Timofeeva E.S., Senchik K.Yu., Moiseenko V.M., Barchuk A.S., Lemekhov V.G., Dynaevskii I.V., Gelfond V.M., Gorokhov L.V. Isolated lung perfusion with cytostatic drugs. Clinical experience. Topical issues of clinical oncology. Collection of scientific works dedicated to the 65<sup>th</sup> anniversary of St. Petersburg State Public Health Institution “City Clinical Oncology Center” and 20<sup>th</sup> anniversary of the public organization “Oncology Care Association” 2011:162–3. (In Russ.)].
26. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю., Чжан Вэнь, Ван Тин, Мамонтов О.Ю., Мищенко А.В., Шевкунов Л.Н., Ульященко Я.А., Левченко Н.Е., Гумбатова Э.Д., Дубинина Т.В. Обоснование модели расчета индивидуальной дозы цитостатиков с использованием КТ-волюметрии для изолированной химиоперфузии легкого с метастазэктомией. *Вопросы онкологии* 2018;64(3):319–23. [Levchenko E.V., Kalinin P.S., Senchik K.Yu., Chzhan Ven, Van Tin, Mamontov O.Yu., Mishchenko A.V., Shevkunov L.N., Ulyanchenko Ya.A., Levchenko N.E., Gumbatova E.D., Dubinina T.V. Substantiation of the model for calculating an individual dose of cytostatics using CT volumetry for isolated lung chemoperfusion with metastasectomy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2018;64(3):319–23. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 08.10.2018. Принята в печать: 11.01.2019.

Article was received by the editorial staff: 08.10.2018. Accepted for publication: 11.01.2019.