

Метастатическое поражение легких у детей с солидными опухолями: исторический экскурс

Э.Д. Гумбатова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Эльвира Джангировна Гумбатова gumbatovaelvira@gmail.com

В обзорной статье представлены сведения о метастазах солидных опухолей в легкие: от патогенеза и первого опыта метастазэктомии до комбинированной локальной методики терапевтического воздействия. Согласно литературным данным, метастазэктомия легкого является частью стандартного лечения для взрослых, но сведения об оперативном лечении метастатических образований у детей остаются малоизученными. Как правило, метастатическое поражение сопровождается прогрессированием опухолевого процесса. Начиная с 1960-х годов, ведутся разработки методики изолированной перфузии легкого, результаты которых отражены в немногочисленных статьях, однако большинство исследований направлены на изучение возможностей применения и на непосредственные результаты выполнения этой методики.

Ключевые слова: метастазэктомия, торакотомия, химиоперфузия

Для цитирования: Гумбатова Э.Д. Метастатическое поражение легких у детей с солидными опухолями: исторический экскурс. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):56–60.

Metastatic lung disease in children with solid tumors: a historical excursion

E.D. Gumbatova

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

The review article provides information about metastases of solid tumors in the lungs: from pathogenesis and the first experience of metastasectomy to a combined local method of therapeutic treatment. According to the literature, lung metastasectomy is part of the standard treatment for adults, but information about the surgical treatment of metastatic lesions in children remains poorly understood. As a rule, metastatic lesion accompanies the progression of the tumor process. Since the 1960s, methods of isolated lung perfusion have been developed, the results of which are reflected in a few articles, but most of the studies are aimed at exploring the possibilities of use and at the direct results of the implementation of this technique.

Key words: metastasectomy, thoracotomy, chemoperfusion

For citation: Gumbatova E.D. Metastatic lung disease in children with solid tumors: a historical excursion. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):56–60.

Информация об авторах

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

Information about the authors

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

Вклад авторов

Э.Д. Гумбатова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Authors' contributions

E.D. Gumbatova: article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, preparation of the list of references, composing a resume

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.

Метастатическое поражение легких у детей с онкологическими заболеваниями до сих пор остается проблемой для клиницистов. Наличие отдаленных метастазов рассматривается как основной признак генерализации опухолевого процесса. «Золотым стандартом» лечения метастатического поражения при опухолях детского возраста является хирургическое удаление.

Литературных источников о метастазэктомии у детей с солидными опухолями очень мало. Наиболее часто гематогенной диссеминации подвергаются легкие. Всего несколько десятилетий назад выживаемость ребенка с онкологическими заболеваниями была крайне низкой, особенно при наличии метастатических поражений. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении солидных опухолей у детей, при этом общая выживаемость на сегодня составляет 75–90 % у пациентов с неметастатическими формами. К сожалению, 10–30 % детей с солидными опухолями имеют диссеминированные заболевания, при этом 15–20 % – это отдаленные метастазы [1]. Лечение в таких ситуациях должно начинаться с системной полихимиотерапии (ПХТ), а хирургическая резекция является 2-м этапом. В связи с тем, что ряд опухолей оказываются нечувствительными к ПХТ, локальный контроль в виде хирургического лечения является основным видом противоопухолевого наблюдения.

Согласно литературным данным, метастазэктомия легкого является частью стандартного лечения для взрослых, но сведения об оперативном лечении метастатических образований у детей остаются малоизученными. Отмечено увеличение показателей выживаемости пациентов после метастазэктомии легких [2].

В настоящее время общепризнано, что дети легче переносят инвазивные вмешательства, в том числе и торакотомию, по сравнению с взрослыми. В 2006 г. M.R. Kayton в своей статье описывал клиновую резекцию как вариант идеального подхода при легочной метастазэктомии [3]. Показания к метастазэктомии у детей сильно различаются и иногда диаметрально противоположны в зависимости от типа первичной опухоли. Определяющей характеристикой новообразований являются злокачественный потенциал и возможность диссеминации. Как правило, метастатическое поражение сопровождается прогрессирующим опухолевым процессом. Метастатический каскад состоит из нескольких независимых, но последовательных этапов: формирование метастатического опухолевого субклона, инвазия в просвет сосуда, циркуляция опухолевого эмбола в кровотоке (лимфотоке), оседание на новом месте с формированием вторичных опухолей. Из-за присущей им биологической гетерогенности солидные опухоли могут прогрессировать через этот каскад [4]. В 1889 г. английский хирург С. Пейджит в журнале “Lancet” опубликовал гипотезу «семена и почва», согласно которой определенные опухолевые

клетки или «семена» имеют сродство к микросреде некоторых органов или «почве» [5]. В последние десятилетия научные исследования сначала сосредоточились на четком определении атрибутов «семян», и только в течение последних 15 лет ученые начали распутывать сложные взаимодействия между первичными опухолевыми клетками и «почвой» целевого органа. R.N. Kaplan et al. в 2005 г. показали, что предметастатическая ниша в органе-мишени предварительно заполнена рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов 1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1). Рекрутирование VEGFR1 гемопоэтических клеток-предшественников важно для инициации метастазирования опухоли [6].

В течение последних нескольких лет были описаны мембранные везикулы размерами 30–100 нм, называемые экзосомами, которые содержат белки, липиды, рибонуклеиновые кислоты и дезоксирибонуклеиновые кислоты; была продемонстрирована их способность взаимодействовать с предметастатической нишей и готовить ее к имплантации метастаза. В серии работ А. Hoshino экзосомы были вовлечены в следующие метастатические процессы: 1) латеральный перенос информации между раковыми клетками и органами-мишенями; 2) локализация и взаимодействие с предметастатической нишей; 3) взаимодействие с различными органами-мишенями в зависимости от их поверхностных интегрин; 4) возвращение к конкретным типам клеток в каждом органе-мишени в соответствии с их поверхностными интегрин; 5) активация провоспалительных генов в клетках-мишенях; 6) перенаправление метастазов альтернативные органы с использованием различных органотропных экзосом; 7) ингибирование метастазирования путем блокирования интегральных поверхностей мишени [7]. Изучение метастатического каскада, несомненно, приведет к разработке новых методов лечения и профилактических подходов в будущем [8–10].

Метастазэктомия легких при солидных опухолях у детей впервые была выполнена в 50-х годах прошлого столетия, а первые литературные сведения об этой манипуляции относятся к началу 1960-х годов [11]. В многоцентровом исследовании W.R. Richardson в 1961 г. впервые был обобщен опыт лечения 35 детей, перенесших метастазэктомии, при этом 8 пациентов пережили 5-летний рубеж. J.F. White и W. Krivit в 1962 г. сделали сообщение о 10-летней выживаемости детей с метастатическими легочными формами опухоли Вильмса и рабдомиосаркомы [12].

К 1967 г. появилось несколько крупных статей, обобщающих опыт 27 метастазэктомий, выполненных в 1952–1967 гг. [13]. Выводы, к которым пришли ученые, были следующими:

1. Множественное поражение легких не должно быть противопоказанием для оперативного вмешательства.
2. Крайне важным для определения стратегии лечения остается гистологический вариант опухоли.

3. Удалению должны подвергаться все образования в легких.

4. Двусторонняя резекция переносима для пациентов детского возраста.

В 1969 г. J.W. Kilman et al. заявили, что клиновидная резекция легкого — более безопасный метод хирургического лечения, чем сегментарная резекция. Из 84 радикальных резекций, проведенных у пациентов, в 40 случаях были выполнены атипичные резекции легкого. Пятилетняя выживаемость при этом составила 36 % [14].

В 1971 г. N. Martini et al. в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна—Кеттеринга сообщили о результатах лечения пациентов с остеогенной саркомой [15]. Без метастазэктомии 3-летняя выживаемость составила 5 % [16]. После метастазэктомии легких 9 (45 %) из 20 больных были живы через 3 года после диагностирования злокачественного процесса. Пациентам было выполнено от 1 до 7 торакотомий. Все эти дети пережили 20-летний рубеж [17].

В 1975 г. на VI съезде Американских детских хирургов в Пуэрто-Рико V.N. Thomas представил результаты лечения 18 детей с различными злокачественными образованиями, у которых была выполнена клиновидная резекция легких по поводу их метастатических поражений. Выживаемость больных составила 39 %, это обусловлено тем, что у половины пациентов выявлены рецидивы опухолевого процесса в краях резекции. Тогда же были сделаны выводы, что большинству больных необходимо расширение объема оперативного вмешательства вплоть до лобэктомии.

Так как число детей с метастатическими формами злокачественных опухолей было небольшим, исследователи начали группировать больных независимо от гистологического варианта. В 1969 г. J. Kilman et al. была собрана когорта пациентов с различными морфологическими заключениями, начиная от опухоли Вильмса и заканчивая рабдомиосаркомой, всего в их исследование вошли около 8 нозологий [14]. В 1975 г. G. Varrows и D. Kmetz также объединили в свои исследования 7 детей с различными гистологическими вариантами злокачественных опухолей, 6 больным была выполнена лобэктомия, рецидивов у них не обнаружено [18].

Годы спустя (1996–2001) W. Torre и N. Rodriguez-Spiteri наблюдали 44 ребенка: 27 мальчиков и 17 девочек. Средний возраст детей составил 16,3 года (от 5 до 20 лет) [19]. При первичной диагностике методом спиральной компьютерной томографии (КТ) у данных пациентов было выявлено метастатическое поражение легких. Предоперационная химиотерапия (ХТ) проведена 32 (72,7 %) больным, у данных пациентов резекция легких выполнялась после плановой ХТ и под пристальным локальным контролем первичного очага. В остальных случаях были выполнены 1 пневмонэктомия, 3 лобэктомии, 2 резекции грудной стенки и 1 операция на позвоночнике. Внутриоперационная лучевая терапия применялась у 2 пациентов. Общий уровень осложнений у данных больных

составил 20,5 % (пневмотораксы, гемитораксы, ателектазы). Ученые добились того, что общая 5-летняя выживаемость составила 53,8 % [18].

В 1994 г. H.A. Heij et al. опубликовали данные своего исследования, которое проходило с 1970 по 1992 г. В него был включен 91 пациент (с остеогенной саркомой — 40, с нефробластомой — 24, с саркомой Юинга — 12, с другими опухолями — 15). Вывод, который был сделан учеными, касался только типа опухоли [20]. Для некоторых новообразований (например, аденокортикальной карциномы) отсутствие существенного ответа на химиолучевую терапию значимо коррелировало с появлением отдаленных метастазов. Для пациентов с остеогенной саркомой была подтверждена несомненная роль хирургического метода удаления всех клинически обнаруживаемых метастазов.

С развитием инструментальной базы в настоящее время возможно выявление даже миллиметровых образований. Мультиспиральная КТ (МСКТ) является самым точным методом идентификации легочных образований, что было доказано еще в 1979 г. в проспективном исследовании A.E. Chang et al., показавших высокую информативность МСКТ по сравнению с рентгенографией [21]. Недостатком этого метода была небольшая специфичность, что ведет к увеличению ложноположительных результатов, следствием чего являются необоснованные хирургические вмешательства. В 1992 г. исследовании N.S. Rosenfield et al. было показано, что злокачественными из 13 идентифицированных образований легких у детей с солидными опухолями оказались менее половины [22]. В 2006 г. опубликованы данные о 42 % ложноотрицательных результатов при КТ-диагностике легочных поражений [23]. Более того, независимые рецензенты, изучающие КТ, только в 57–67 % случаев смогли диагностировать злокачественные поражения легких [23]. При остеогенной саркоме наблюдается обратная картина. Рядом исследований доказано, что дооперационная КТ в 35 % случаев дает ложноотрицательные результаты [24–27]. Дополнительные трудности возникают при попытке локализовать КТ-находки в целях дальнейшей верификации. Для их преодоления используются несколько методов, включая предварительную маркировку проводками, катушками или красителем и локализацию с помощью интраоперационного ультразвука [28–31]. Все эти стратегии имеют свои преимущества и недостатки. Например, красители растекаются по плевре, катушки и провода могут быть неточно размещены, а ультразвук ограничен глубиной поражения и количеством воздуха в легких [32].

Исследование, выполненное в 1979 г. в Национальном институте рака показало, что КТ-сканирование является более чувствительным методом, чем рентгенограмма органов грудной клетки. Однако для детей существуют 2 примечательных исключения: для определения распространенности опухоли Вильмса классически опираются на обычные рентгенограммы

органов грудной клетки [33]; другим исключением является рак щитовидной железы у детей, при котором, несмотря на нормальную рентгенограмму грудной клетки, может возникать поглощение радиоизлучения ^{131}I в микрометастазах легких [34]. Недавно был описан метод торакоскопического ультразвукового исследования локализации легочных поражений [31]. Информативность этой методики для выявления отдельных злокачественных образований еще предстоит доказать.

На сегодняшний день идеальным является наличие единичных или олигометастазов в ткани легкого, однако в этом случае нельзя списывать со счетов субклинические недиагностированные метастазы; и перспективным направлением в таких ситуациях является комбинированный подход, заключающийся в сочетании метастазэктомии с изолированной перфузией органа химиопрепаратами в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении (локальная высокодозная ХТ). Во многих публикациях уже доказана эффективность изолированной регионарной перфузии конечностей при опухолях мягких тканей и меланоме [35].

Начиная с 60-х годов прошлого века, ведутся разработки методики изолированной перфузии легкого, результаты которых отражены в немногочисленных статьях, однако большинство исследований направлены на изучение возможностей применения и на непосредственные результаты выполнения этой методики [36–40]. Обсуждаются также вопросы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, использующихся при перфузии легкого [41].

Лечение легочных метастазов у детей – нерешенная проблема почти при всех типах эмбриональных опухолей. Наличие пульмональных метастазов уже является неблагоприятным прогностическим фактором [2]. Эффективность местного лечения у детей с рецидивом или гематогенным распространением опухоли трудно оценить из-за небольшого числа маленьких пациентов, зарегистрированных в ходе клинических исследований [2]. Учитывая изложенное, можно прийти к заключению, что целесообразность хирургического лечения изолированного метастатического поражения легких не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шварова А.В. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей высокой степени риска в детской онкологии. *Детская онкология* 2004;1:20–6. [Shvarova A.V. Modern approaches to the treatment of high-risk soft tissue sarcomas in pediatric oncology. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2004;1:20–6. (In Russ.).]
- Ковалев В.И., Ковалев Д.В., Нажимов В.П., Мызин А.В., Желудкова О.Г., Нецветаева Т.Э., Сtrykov В.А., Полушкина О.Б., Архипов А.Н., Богородицкий Ю.С. Анализ результатов хирургического лечения легочных метастазов злокачественных новообразований у детей. *Детская хирургия* 2012;1:19–24. [Kovalev V.I., Kovalev D.V., Nazhimov V.P., Myzin A.V., Zheludkova O.G., Netcvetaeva T.E., Strykov V.A., Polushkina O.B., Arkhipov A.N., Bogoroditskiy Yu.S. Analysis of results of surgical treatment of lung metastases of malignant tumors in children. *Detskaya hirurgiya = Pediatric Surgery* 2012;1:19–24. (In Russ.).]
- Kayton M.L. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. *Thorac Surg Clin* 2006;16:167–83. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.01.001.
- Fidler I.J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature reviews. Cancer* 2003;3:453–8. doi: 10.1038/nrc01098.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev* 1989;8:98–101. PMID: 2673568.
- Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005;438:820–7. doi: 10.1038/nature04186.
- Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic M.M., Molina H., Koshaka S., Di Giannatale A., Ceder S., Singh S., Williams C., Sloplop N., Yryu K., Pharmed L., King T., Bojmar L., Davies A.E., Ararso Y., Zhang T., Zhang H., Hernandez J., Weiss J.M., Dumont-Cole V.D., Kramer K. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015;527:329–35. doi: 10.1038/nature15756.
- Challagundla K.B., Wise P.M., Neviani P., Chava H., Murtadha M., Xu T., Kennedy R., Ivan C., Zhang X., Vannini I., Fanini f., Amadori D., Calin G.A., Hadjidaniel M., Shimada H., Jong A., Seeger R.C., Asgharzadeh S., Goldkorn A., Fabbri M. Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015;107. doi: 10.1093/jnci/djv135.
- Jerez S., Araya H., Thaler R., Charlesworth M.C., Lopez-Solis R., Kalergis A.M., Cespedes P.F., Dudakovic A., Stein G.S., van Wijnen A.J., Galindo M. Proteomic Analysis of Exosomes and Exosome-Free Conditioned Media From Human Osteosarcoma Cell Lines Reveals Secretion of Proteins Related to Tumor Progression. *J Cell Biochem Suppl.* 2016;118(2):351–60. doi: 10.1002/jcb.25642.
- Miller I.V., Raposo G., Welsch U., Prazeres da Costa O., Thiel U., Lebar M., Maurer M., Bender H.U., von Luettichau I., Richter G.H., Burdach S., Grunewald T. First identification of Ewing's sarcoma-derived extracellular vesicles and exploration of their biological and potential diagnostic implications. *Biol Cell* 2013;105:289–303. doi: 10.1111/boc.201200086.
- Richardson W.R. Progress in pediatric cancer surgery. *Arch Surg* 1961;82:641–55. PMID: 13741310.
- White J.F., Krivit W. Surgical excision of pulmonary metastases. *Pediatrics* 1962;29:927–32. PMID: 14006534.
- Cliffton E.E., Pool J.L. Treatment of lung metastases in children with combined therapy: surgery and/or irradiation and chemotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54(3):403–21. PMID: 6037605.
- Kilman J.W., Kronenberg M.W., O'Neill J.A., Klassen K.P. Surgical resection for pulmonary metastases in children. *Arch Surg* 1969;99(2):158–65. PMID: 4307525.
- Martini N., Huvos A.G., Miké V., Marcove R.C., Beattie E.J. Jr. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1971;12(3):271–80. PMID: 5286478.
- Marcove R.C., Mike V., Hajek J.V., Levin A.G., Hutter R.V. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one: a review of one hundred and forty-five operative cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970;52(3):411–23. PMID: 5269156.
- Beattie E.J., Harvey J.C., Marcove R., Martini N. Results of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades. *J Surg Oncol* 1991;46:154–5. doi: 10.1002/jso.2930460305.
- Barrows G., Kmetz D.R. Treatment of lobar pulmonary metastasis in childhood cancer. *J Ky Med Assoc* 1975;73(3):367–70. PMID: 167083.
- Torre W., Rodriguez-Spiteri N., Sierrasesumaga L. Current role for resection of thoracic metastases in children and young adults – do we need different strategies for this population? *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:90–5. doi: 10.1055/s-2004-817811.

20. Heij H.A., Vos A., Kraker J., Voute P.A. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. *Surgery* 1994;115: 687–93. PMID: 8197559.
21. Chang A.E., Schaner E.G., Conkle D.M., Flye M.W., Doppman J.L., Rosenberg S.A. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. *Cancer* 1979;43(3):913–6. PMID: 284842.
22. Rosenfield N.S., Keller M.S., Markowitz R.I., Touloukian R., Seashore J. CT differentiation of benign and malignant lung nodules in children. *J Pediatr Surg* 1992;27:459–61. PMID: 1522456.
23. Heaton T.E., Davidoff A.M. Surgical treatment of pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Semin Pediatr Surg* 2016;25(5):311–7. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.001.
24. McCarville M.B., Lederman H.M., Santana V.M., Daw N.C., Shochat S.J., Li C.S., Kaufman R.A. Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules with helical chest CT in children with malignant solid tumors. *Radiology* 2006;239:514–20. doi: 10.1148/radiol.2392050631.
25. Kayton M.L., Huvos A.G., Casher J., Abramson S.J., Rosen N.S., Wexler L. H., Meyers P., LaQuaglia M.P. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:200–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.024.
26. Parsons A.M., Dettlerbeck F.C., Parker L.A. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1910–6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.065.
27. Fuchs J., Seitz G., Ellerkamp V., Dietz K., Bosk A., Muller I., Warmann S.W., Schafer J.F. Analysis of sternotomy as treatment option for the resection of bilateral pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Surg Oncol* 2008;17:323–30. doi: 10.1016/j.suronc.2008.05.004.
28. Waldhausen J.H., Shaw D.W., Hall D.G., Sawin R.S. Needle localization for thoracoscopic resection of small pulmonary nodules in children. *J Pediatr Surg* 1997;32:1624–5. PMID: 9396541.
29. Parida L., Fernandez-Pineda I., Uffman J., Davidoff A.M., Gold R., Rao B.N. Thoracoscopic resection of computed tomography-localized lung nodules in children. *J Pediatr Surg* 2013;48:750–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.051.
30. Partrick D.A., Bensard D.D., Teitelbaum D.H., Geiger J.D., Strouse P., Hamed R.K. Successful thoracoscopic lung biopsy in children utilizing preoperative CT-guided localization. *J Pediatr Surg* 2002;37:970–3. PMID: 12077751.
31. Gow K.W., Saad D.F., Koontz C., Wulkan M.L. Minimally invasive thoracoscopic ultrasound for localization of pulmonary nodules in children. *J Pediatr Surg* 2008;43:2315–22. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.08.031.
32. Gaffke G., Stroszczyński C., Rau B., Liebeskind U., Hünerbein M., Bayraktar S., Schiag P.M., Felix R. CT-guided resection of pulmonary metastases. *Rofo* 2005;177:877–83. doi: 10.1055/s-2005-858188.
33. Green D.M., Finklestein J.Z., Tefft M.E., Norkool P. Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;63(3):450–3. PMID: 2536290.
34. Yeh S.D., La Quaglia M.P. ¹³¹I therapy for pediatric thyroid cancer. *Semin Pediatr Surg* 1997;6(3):28–33. PMID: 9263334.
35. Гафтон Г.И., Татьяначева Н.В., Сенчик К.Ю., Егоренков В.В., Гельфонд В.М., Анисимов В.В., Кочнев В.А., Семиглазов В.В., Петров В.Г., Шукин В.В., Гафтон И.Г., Семилетова Ю.В., Малых И.Ю. Непосредственные результаты лечения больных с меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечностей с применением изолированной регионарной химиоперфузии. *Вопросы онкологии* 2012;2:289–91. [Gafton G.I., Tatiyanicheva N.V., Senchik K.Yu., Egorenkov V.V., Gelfond V.M., Anisimov V.V., Kochnev V.A., Semiglasov V.V., Petrov V.G., Shchukin V.V., Gafton I.G., Semiletova Yu.V., Malykh I.Yu. Immediate results of isolated perfusion in treatment of patients with melanoma of skin and soft tissue sarcoma of limbs. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2012; 2:289–91. (In Russ.)].
36. Новиков А.Н., Гарин Н.Д., Даниель-Бек К.В. О химиотерапии злокачественных опухолей методом перфузии. *Хирургия* 1965;4:3–9. [Novikov A.N., Garin N.D., Daniel-Bec K.V. Chemotherapy of malignant tumors using the perfusion method. *Khirurgiya = Surgery* 1965;4:3–9. (In Russ.)].
37. 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.)].
38. 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 65th anniversary of St. Petersburg State Public Health Institution “City Clinical Oncology Center” and 20th anniversary of the public organization “Oncology Care Association” 2011:162–3. (In Russ.)].
39. Putnam J.B. Jr. New and evolving treatment methods for pulmonary metastases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14(1):49–56. doi: 10.1053/stcs.2002.32069.
40. Cheng C., Haouala A., Krueger T., Mithieux F., Perentes Y.J., Peters S., Decosterd L.A., Ris H. Drug uptake in a rodent sarcoma model after intravenous injection or isolated lung perfusion of free/liposomal doxorubicin. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:635–8. doi: 10.1510/icvts.2008.194720.
41. 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.

Статья поступила в редакцию: 18.09.2018. Принята в печать: 14.01.2019.
Article was received by the editorial staff: 18.09.2018. Accepted for publication: 14.01.2019.