

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГУМБАТОВА ЭЛЬВИРА ДЖАНГИРОВНА

**Оценка вероятности прогрессирования
метастатического поражения легких и плевры у
детей с солидными опухолями после системного
и локального лечения**

14.01.12 – онкология

Диссертационная работа на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Е.В. Левченко

Научный консультант:
доктор медицинских наук
С.А. Кулева

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения, принятые в диссертации.....	5
ВВЕДЕНИЕ	8
Актуальность темы.....	8
Цель исследования.....	9
Задачи исследования.....	10
Научная новизна.....	10
Теоретическая и практическая значимость работы.....	11
Методология и методы исследования.....	11
Положения, выносимые на защиту.....	12
Степень достоверности и апробация результатов.....	12
Личный вклад автора.....	13
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	14
Структура и объём диссертации.....	14
Глава 1. Обзор литературы	15
Глава 2. Материал и методы	35
Общая информация.....	35
Критерии включения.....	36
Критерии исключения из исследования.....	36
Предоперационный план обследования больных, включенных в исследование.....	37
Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.....	37
Лечебная программа.....	48
Оценка результатов лечения.....	55
Статистическая обработка.....	57
Методика комбинированного хирургического лечения метастатического поражения легких и плевры у детей.....	59
Глава 3. Результаты лечения детей при использовании комбинированного подхода терапии метастазов солидных опухолей	

в легкие и плевру	73
3.1. Непосредственные результаты лечения детей с применения изолированной химиоперфузии легких (ИХПЛ) и изолированной химиоперфузии плевры (ИХПП).....	73
3.2. Отдаленные результаты лечения детей с применения ИХПЛ и ИХПП	75
Глава 4. Анализ факторов прогноза эффективности комбинированного лечения с использованием ИХПЛ и ИХПП в сочетании с метастазэктомией	86
4.1. Анализ факторов прогноза эффективности комбинированного лечения с использованием ИХПЛ.....	86
4.1.1. Однофакторный анализ.....	86
4.1.1.1. Анализ выживаемости в зависимости от наличия метастазов в легких при первичной дигностике заболевания.....	89
4.1.1.2. Анализ выживаемости в зависимости от количества метастазов в легких.....	90
4.1.1.3. Анализ выживаемости в зависимости от моно- и билатерального поражения легкого.....	92
4.1.1.4. Анализ выживаемости в зависимости от размера метастаза....	94
4.1.1.5. Анализ выживаемости в зависимости от длительности периода без онкологического события.....	96
4.1.1.6. Анализ выживаемости в зависимости от радикальности резекции метастазов в легких.....	98
4.1.2. Многофакторный анализ.....	100
4.2. Анализ факторов прогноза эффективности комбинированного лечения больных с использованием ИХПП.....	102
4.2.1. Однофакторный анализ.....	102
4.2.2. Многофакторный анализ.....	104

4.3. Ранжирование индекса величины риска прогрессирования метастатического поражения легких у больных детей с солидными образованиями.....	106
4.4. Ретроспективная оценка выживаемости пациентов в зависимости от величины предложенного индекса риска прогрессирования метастатического поражения легких у больных детей с солидными образованиями.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

- АЛТ - Аланинаминотрансфераза
АСТ – Аспаратаминотрансфераза
АМД – актиномицин Д
АПТВ – Активированное парциальное тромбопластиновое время
АФП – Альфа-фетопротеин
ВК – Винкристин
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПБ – Выживаемость без прогрессирования
ДИ – Доверительный интервал
Доксо – Доксорубицин
ЖЕЛ – Жизненный объем легкого
ИХПЛ – Изолированная химиоперфузия легкого
ИХПП – Изолированная химиоперфузия плевральной полости
Карбо – Карбоплатин
КТ – Компьютерная томограмма
ЛДГ – Лактатдегидрогеназа
ЛТ – Лучевая терапия
МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томограмма
МНО – Международное нормализованное отношение
МРТ – Магнитно-резонансная томография
НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр
НОДГО – Национальное общество детских онкологов и гематологов
ОВ – Общая выживаемость
ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФВ1 – Объем форсированного выдоха за одну секунду
УЗИ – Ультразвуковое исследование
ПНЭО – Примитивные нейроэктодермальные опухоли
ПХТ – Полихимиотерапия
РМС – Рабдомиосаркома

СОД – Суммарная очаговая доза
СОЭ – Скорость оседания эритроцитов
ФВД – Функция внешнего дыхания
ЦНС – Центральная нервная система
ЦФ – Циклофосфамид
ЭКГ – Электрокардиография
AUC – Area under the curve – Площадь под кривой
CHRIP (pulm) – Childhood Risk Index of Progressive Disease (pulmonary) – индекс риска прогрессирования (легкие) у детей
COG – Children's Oncology Group – Детская онкологическая группа
Bu- Mel – Busulfan – Melphalan – Бусульфан – Мелфалан
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа
EURAMOS – The European and American Osteosarcoma Study Group – Европейская и Американская исследовательские группы по остеогенной саркоме.
FiO₂ – Fraction of inspired oxygen – Процентное содержание O₂ во вдыхаемой смеси
FR – French Catheter Scale – Французская шкала диаметра катетеров
HDT – High-dose therapy – Высокодозная терапия
HR – High risk – Высокий риск
INT – 0098 - Pediatric Intergroup Study – Межгрупповые изучения у детей
I2VA – Ifosfamid №2, Vincristin, Actinomycin – Ифосфамид №2, Винкрестин, Актиномицин
I2VAd – Ifosfamid №2, Vincristin, Adriamycin – Ифосфамид №2, Винкрестин, Адриамицин
MYCN – N-myc proto-oncogene protein – Проонкогенный протеин N- мус
NWTS – National Wilms Tumor Study – Национальное исследование опухолей Вилмса
pO₂ – Partial pressure of oxygen – Парциальное давление кислорода

pCO₂ – Partial pressure of carbon dioxide – Частичное давление двуокиси углерода

Peep – Positive end expiratory pressure – Положительное давление конца выдоха

PRETEX – Pretreatment Extent of Disease – Европейская дохирургическая системы стадирования опухолей печени

ROC – Receiver Operating Characteristic – Операционная характеристика приемника

SIOP – The International Society of Paediatric Oncology – Международное общество детской онкологии

SIOPEL – International Childhood Liver Tumors Strategy Group – Международная группа по вопросам детских опухолей печени

SR – Standard risk – Стандартный риск

TNM – Tumor, Node, Metastases – Международная классификация стадий злокачественных новообразований.

Treo-Mel – Treosulfan – Melphalan – Треосульфан - Мелфалан

VA – Vincristine, Actinomycin – Винкрестин, Дактиномицин

VAC – Vincristine, Actinomycin, Cyclophosphamide – Винкрестин, Актиномицин, Циклофосфамид

VAI – Vincristine, Actinomycin, Ifosfamide – Винкрестин, Актиномицин, Ифосфамид

VEGFR1 – Vascular endothelial growth factor receptor 1 - рецепторы 1 эндотелиального фактора роста сосудов

VIDE – Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicin, Etoposide – Винкрестин, Ифосфамид, Доксорубицин, Этопозид

VP16 – Vepeside 16 – Вепезид

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 терапии метастатического поражения при опухолях детского возраста является их 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 годы достигнут значительный прогресс в лечении солидных опухолей у детей, при этом общая выживаемость у пациентов с неметастатическими формами на сегодня достигает 75-90%. К сожалению, 10-30% детей с солидными образованиями имеют диссеминированный характер заболевания, при этом 15-20% – это отдаленные метастазы [21-22, 108]. Лечение в таких ситуациях должно начинаться с системной терапии, а хирургическая резекция является вторым этапом. В целом, чем менее чувствительна опухоль к адьювантной цитостатической терапии, тем более вероятно, что метастазэктомия может быть эффективной. Полный локальный контроль, отсутствие вторичного поражения в других органах и тканях и возможность радикального удаления всех очагов – это обязательные условия для выбора хирургического лечения [11]. 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 с сочетанием метастазэктомии с изолированной перфузией органа химиопрепаратом в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении (локальная

высокодозная химиотерапия). Начиная с 60-х гг. 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 [7, 26, 86, 104]. Обсуждаются также вопросы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, используемых при перфузии легкого [48, 92]. Немногочисленны и исследования, посвященные поиску факторов риска возникновения рецидивов и прогрессирования злокачественного процесса в легких при солидных образованиях у взрослых [4-6, 9].

Лечение легочных метастазов у детей – нерешенная проблема почти при всех типах эмбриональных и ювенильных опухолей. Наличие пульмональных метастазов уже является неблагоприятным прогностическим фактором [3]. Эффективность местного лечения у больных с рецидивом или гематогенным распространением опухоли трудно оценить из-за небольшого числа детей, зарегистрированных в ходе клинических исследований. Сложности возникают и при статистической обработке материала. В доступной литературе не найдено источников, в которых бы описывались уни- и мультивариантные модели независимых прогностических факторов для эмбриональной и ювенильной опухоли с легочными метастазами. Нет данных и по комбинированной методике изолированной химиоперфузии легкого/плевры (ИХПЛ/ИХПП) с метастазэктомией у детей с метастатическим поражением легких/плевры при злокачественных заболеваниях.

Цель исследования – улучшение результатов лечения детей с локализованным метастатическим поражением легких и/или плевры при злокачественных опухолях с помощью применения мультимодального подхода (полихимиотерапия в неоадьювантном и адьювантном режимах, максимальная циторедукция, метастазэктомия, изолированная химиоперфузия легких/плевры).

Задачи исследования

1. Анализ переносимости и воспроизводимости изолированной химиоперфузии легкого/плевры у детей с метастатическим поражением легких и плевры при злокачественных заболеваниях.
2. Оценка непосредственных и отдаленных результатов применения изолированной химиоперфузии легких/плевры в условиях гипероксии в сочетании с хирургическим удалением метастазов у детей с онкологическими заболеваниями группы высокого риска.
3. Проведение статистического анализа с построением уни- и мультвариантных моделей для выявления независимых детерминант, значимо влияющих на общую выживаемость и факт прогрессирования злокачественного процесса в легких и плевре у детей.
4. Разработка индекса вероятности прогрессирования основного процесса в легких у детей с солидными опухолями после комплексного лечения и оценка его информативности.

Научная новизна

Впервые в детской практике при наличии метастатического поражения легких/плевры использована методика изолированной химиоперфузии легких и/или плевры с мелфаланом или цисплатином в сочетании с метастазэктомией.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова впервые была выполнена химиоперфузия легкого с применением нового цитостатика актиномицина-Д, оказавшаяся эффективной, что позволяет рекомендовать методику с использованием этого препарата для детей с метастазами в легкие опухоли Вилмса.

Оценены непосредственные и отдаленные результаты изолированной химиоперфузии легкого/плевры у детей с легочными метастазами злокачественных солидных опухолей.

Впервые на детской когорте проведен статистический анализ, позволивший разработать индекс риска прогрессирования заболевания в

легких у детей (CHRIP (pulm) – Childhood Risk Index of Progressive Disease (pulmonary)) с солидными опухолями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выделение на основании доказательной медицины с использованием методов уни- и мультивариантного анализа независимых факторов с их прогностическими коэффициентами дает возможность присваивать им ранг, что позволяет преобразовывать их в индекс вероятности прогрессирования злокачественного процесса в легких у детей с солидными опухолями.

Созданный индекс риска прогрессирования заболевания дает возможность клиницисту ранжировать больных по степени вероятности прогрессирования вторичного злокачественного процесса в легких у детей с онкологическими проблемами после проведенного системного цитостатического и локального с/без химиоперфузии легкого лечения, что позволяет принять меры по компенсации данного состояния и не делать необоснованных оперативных вмешательств.

Апробация индекса риска прогрессирования заболевания в легких у детей с солидными опухолями проводится в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Материалы диссертации используются в лекционном цикле учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Содержательная часть методологии включила в себя изучение проблемы метастатического поражения легких и плевры у детей с солидными опухолями, литературных данных о метастазэктомии и попытках локальной цитостатической терапии, критериях научности. Формальная часть состояла из плана диссертационного исследования, выдвижения гипотез и кульминационной части – создания математической модели индекса риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями. Выделенные факторы вероятности

прогрессирования были ранжированы и преобразованы в индекс риска прогрессирования заболевания.

Из методов построения теоретического знания в работе были использованы гипотетико-дедуктивный, логический и интуитивный методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Изолированная химиопефузия легких и/или плевры с мелфаланом или цисплатином в сочетании с метастазэктомией при распространенных солидных опухолях у детей является безопасным и воспроизводимым методом в высокоспециализированных учреждениях с минимальным риском послеоперационных осложнений и хорошей эффективностью при условии локального контроля за заболеванием и отсутствии прогрессирования в других органах и системах.
2. Прогнозирование вероятности прогрессирования злокачественного заболевания в легких у детей со злокачественными опухолями является важной частью планирования терапевтической тактики с оценкой соотношения «вред-польза» для того, чтобы избежать необоснованных объемов повторного оперативного лечения.
3. Применение созданного на основании статистического анализа индекса риска прогрессирования заболевания в легких у детей с солидными опухолями позволяет ранжировать больных на группы низкого, среднего и высокого риска прогрессирования процесса в легких, согласно которым пациентам предлагаются различные варианты лечения (от локального комбинированного до системного химиоиммунотерапевтического).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность доказательств и убедительность рекомендаций основаны на использовании в диссертационной работе современных методов статистической обработки.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Петербургском онкологическом форуме (III и IV Российские онкологические научно-образовательные форумы с международным участием) «Белые Ночи, Санкт-Петербург (2017, 2018); IX Совещании Национального общества детских онкологов и гематологов «НОДГО», Санкт-Петербург (2018), 49-м Конгрессе Международного общества детской онкологии, Вашингтон (2017), VII Съезде детских онкологов России, Москва (2018).

Апробация исследования состоялась 30 ноября 2018 г. на совместном заседании отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, хирургического торакального отделения, отделений радиотерапии и радионуклидной диагностики, лучевой диагностики, химиотерапии и инновационных технологий, онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клиничко-диагностического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, отдела учебно-методической работы, лаборатории эндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи, напечатанные в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях. Получена приоритетная справка на патент «Способ оценки риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения» №2018142460, дата приоритета 30.11.18 г.

Личный вклад автора

В диссертационном исследовании автором проведен статистический анализ по поиску значимых факторов, влияющих на прогноз злокачественного заболевания у детей с метастатическим поражением легких и/или плевры. Данные предикторы с их прогностическими коэффициентами стали основой для создания рангов и индекса риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», конкретно пунктам 4 и 7.

Структура и объём диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы» и 3 главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 48 рисунками. В список литературы включены 13 отечественных и 102 зарубежные публикации.

Глава 1.

Обзор литературы

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 их хирургическое удаление.

Вопросы метастазэктомии у детей с солидными опухолями остаются недостаточно изученными и освещены лишь в единичных литературных источниках. Тем не менее, известно, что 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 годы достигнут значительный прогресс в лечении солидных опухолей у детей, при этом общая выживаемость (ОВ) на сегодня составляет 75-90% у пациентов с неметастатическими формами. К сожалению, 10-30% детей с солидными образованиями имеют диссеминированные заболевания, при этом 15-20% – это отдаленные метастазы. Лечение в таких ситуациях должно начинаться с системной полихимиотерапии (ПХТ), а хирургическая резекция является вторым этапом. В целом, чем менее чувствительна опухоль к адьювантной цитостатической терапии, тем более вероятно, что метастазэктомия может быть эффективной.

Согласно литературным данным метастазэктомия легкого является частью стандартного лечения у взрослых, но сведения об оперативном лечении метастатических образований у детей остаются малоизученными. Отмечено увеличение показателей выживаемости пациентов после метастазэктомии легких [88].

В настоящее время общепризнано, что дети легко переносят инвазивные вмешательства, в том числе и торакотомию. Идеальной техникой в таких ситуациях является клиновидная резекция [63].

Показания к метастазэктомии у детей сильно различаются и иногда диаметрально противоположны в зависимости от типа первичной опухоли. Определяющей характеристикой новообразований является злокачественный потенциал и возможность диссеминации. Как правило, метастатическое поражение сопровождается прогрессированием опухолевого процесса. 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 биологической гетерогенности солидные опухоли могут прогрессировать через этот каскад [38]. 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" [83]. В последние десятилетия научные исследования сначала сосредоточились на четком определении атрибутов «семян», и только в течение последних 15 лет появились данные о сложных взаимодействиях между первичными опухолевыми клетками и «почвой» целевого органа. R.N. Kaplan и соавт. в 2005 г. показали, что предметастатическая ниша в органе-мишени предварительно заполнена рецепторами 1 эндотелиального фактора роста сосудов (VEGFR1 – Vascular endothelial growth factor receptor 1). Рекрутирование VEGFR1 гемопоэтических клеток-предшественников важно для инициации метастазирования опухоли [59, 58].

В течение последних нескольких лет были описаны мембранные везикулы размерами 30-100 нм, называемые экзосомами, которые содержат белки, липиды, рибонуклеиновые и дезоксирибонуклеиновые кислоты; была продемонстрирована их способность взаимодействовать с

предметастатической нишей и готовить ее к имплантации метастаза. В серии работ А. Hoshino (2015) 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 интегринов, (4) возвращение к конкретным типам клеток в каждом органе-мишени в соответствии с их поверхностными интегринными, (5) активация провоспалительных генов в клетках-мишенях, (6) перенаправление метастазов в альтернативные органы с использованием различных органотропных экзосом и (7) ингибирование метастазирования путем блокирования интегральных поверхностей мишени [55]. Изучение метастатического каскада, несомненно, приведет к разработке новых методов лечения и профилактических подходов в будущем [27, 56, 80].

Метастазэктомия легких при солидных опухолях у детей впервые была выполнена в 50-х гг. прошлого столетия, а первые литературные сведения об этой манипуляции относятся к началу 60-х гг. [92]. В многоцентровом исследовании W.R. Richardson (1961) впервые был обобщен опыт лечения 35 детей, перенесших метастазэктомию, при этом 8 пациентов пережили пятилетний рубеж [92]. J.F. White и W. Krivit (1962) сделали сообщение о 10-летней выживаемости детей с метастатическими легочными формами опухоли Вилмса и рабдосаркомы [113].

К 1967 г. появилось несколько крупных статей, обобщающих опыт 27 метастазэктомий, выполненных в 1952-1967 гг. [31, 104, 105]. 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. Двухсторонняя резекция переносима для пациентов детского возраста.

J.W. Kilman и соавт. (1969) было заявлено, 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% [64].

В 1971 г. N. Martini и соавт. в Мемориальном центре рака Слоан-Кеттеринг сообщили о результатах лечения пациентов с остеогенной саркомой [73]. Без метастазэктомии 3-летняя выживаемость составила 5% [72]. После метастазэктомии легких 9 из 20 пациентов (45%) были живы через 3 года после диагностирования злокачественного процесса. Пациентам было выполнено от 1 до 7 торакотомий. Все эти дети пережили 20-летний рубеж [19].

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 пациентов необходимо расширение объема оперативного вмешательства вплоть до лобэктомии.

Так как количество детей с метастатическими формами злокачественных опухолей было небольшим, исследователи начали группировать пациентов независимо от гистологического варианта. J. Kilman и соавт. (1969) была собрана когорта пациентов с различными морфологическими заключениями, начиная от опухоли Вилмса и заканчивая рабдомиосаркомой, всего в их исследование вошли около 8 нозологий [64]. 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 W. Torre и N. Rodriguez-Spiteri наблюдали 44 ребенка (1996-2001): 27 мальчиков и 17 девочек. Средний возраст детей составил 16,3 лет (от 5 до 20 лет) [99]. При первичной диагностике методом спиральной компьютерной томографии (КТ) у данных пациентов было выявлено метастатическое поражение легких. Предоперационная химиотерапия была проведена 32 пациентам (72,7%), у данных больных резекция легких выполнена после плановой химиотерапии и под пристальным локальным контролем за первичным очагом. В остальных случаях были проведены одна пневмонэктомия, 3 лобэктомии, 2 резекции грудной стенки и одна операция на позвоночнике. Внутриоперационная лучевая терапия (ЛТ) применялась у 2 пациентов. Общий уровень осложнений у данных больных составил 20,5% (пневмотораксы, гемитораксы, ателектазы). Авторы добились того, что общая 5-летняя выживаемость составила 53,8% [18].

Н.А. Heij и соавт. (1994) опубликовали данные своего исследования, которое проходило с 1970 по 1992 гг. В него был включен 91 пациент (40 – с остеогенной саркомой, 24 – с нефробластомой, 12 – с саркомой Юинга и 15 – с другими опухолями). Вывод, который был сделан учеными, касался только типа опухоли [54]. 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 компьютерная томография (МСКТ) является самым точным методом идентификации легочных образований, что было доказано еще в 1979 г. в проспективном исследовании А.Е. Chang и соавт. (1979), показавших высокую информативность МСКТ по сравнению с рентгенографией [28]. Недостатком этого метода была небольшая специфичность, что вело к

увеличению ложноположительных результатов, следствием чего являлись необоснованные хирургические вмешательства. В исследовании N.S. Rosenfield и соавт. (1992) показано, что злокачественными из 13 идентифицированных образований легких у детей с солидными опухолями были менее половины [94]. В 2006 г. опубликованы данные о 42% ложноотрицательных результатах при КТ диагностике легочных поражений [51]. Более того, независимые рецензенты, изучающие КТ, смогли только в 57-67% случаях диагностировать злокачественные поражения легких [51]. При остеогенной саркоме наблюдается обратная картина. Рядом исследований доказано, что дооперационная КТ в 35% случаев дает ложноотрицательные результаты [75, 63, 86, 39, 40]. Дополнительные трудности возникают при попытке локализовать КТ-находки с целью дальнейшей верификации. Для преодоления их используются несколько методов, включая предварительную маркировку проводками, катушками или красителем и локализацию с помощью интраоперационного ультразвука [110, 85, 87, 43]. 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 [41].

Исследование, выполненное в 1979 г. в Национальном Институте Рака, показало, что КТ-сканирование является более чувствительным методом, чем рентгенография органов грудной клетки. Однако, у детей существуют два примечательных исключения: для определения распространенности опухоли Вилмса классически опираются на обычные рентгенограммы органов грудной клетки [46, 48]; 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 [114].

Недавно был описан метод торакоскопического ультразвукового исследования локализации легочных поражений [43]. Информативность этой

методики для выявления отдельных злокачественных образований еще предстоит доказать.

М.В. McCarville и соавт. (2006) обнаружили, что наличие кальцификатов при КТ не всегда свидетельствует о злокачественном поражении [75].

Чаще всего легочные метастазы выявляются у детей с нефробластомой. В 1966 г. на съезде Американских хирургов доктор О. Swenson, главный хирург Детского мемориального госпиталя в Чикаго, сообщил о его впечатляющем результате лечения метастатической формы опухоли Вилмса с применением комбинированного лечения (облучения, химиотерапии актиномицином-Д и хирургической резекции). Пять пациентов были живы после такого подхода, ремиссия сохранялась 2-5 лет после лобэктомии или пневмонэктомии. На этой же встрече С.Е. Коор из Филадельфийской детской больницы и Е.Ж. Beattie из Мемориальной больницы в Нью-Йорке сообщили об успешном лечении детей с двухсторонним поражением почек актиномицином-Д. На момент выхода статьи «Pulmonary Metastases in Wilms Tumor Treatment and Prognosis» в 1970 г. в журнале «Archives of Disease in Childhood» применялись такие методы лечения нефробластомы с метастатическим поражением легких, как химиотерапия, лучевая терапия, хирургия и множество их комбинаций [51]. В больнице Alder Hey и Royal Liverpool Children's Hospital лечились 63 ребенка с опухолью Вилмса, из них 16 детей были с метастатическим поражением легких. Средний возраст этих пациентов составил от 11 мес до 11 лет. Лечение проводилось с использованием операции, лучевой терапии и/или химиотерапии. Семь из 16 пациентов живы в течение 21 года после лечения [51]. Оптимистические результаты получены и североамериканской группой ученых, известной как NWTS (National Wilms' Tumor Study – Национальные исследования опухоли Вилмса). При лечении детей с метастазами опухоли Вилмса в легкие была использована торакотомия с метастазэктомией. Пациенты были стратифицированы в 2 группы: группу с благоприятным морфологическим

вариантом опухоли и группу с неблагоприятной гистологической картиной. В 1-ю группу включены 172 пациента с IV стадией заболевания. Общая выживаемость в ней варьировала от 71,4 до 90,6%. Тотальное облучение легкого в сочетании с системной терапией являются эффективными методами лечения метастатической формы опухоли Вилмса. Однако, это сопряжено с высоким риском (12%) развития диффузного интерстициального пневмонита [44]. В работах Р. Baldeyrou и соавт. (1984) 4 смерти (5% случаев опухолей Вилмса) были связаны с постлучевым пневмонитом [17]. Используя стратегию предоперационной химиотерапии с последующей легочной метастазэктомией у пациентов с IV стадией и облучением, за исключением изолированных случаев неоперабельных метастазов, несколько европейских центров в 1980-х гг. продемонстрировали хорошую выживаемость. Клиновидная резекция для легочных метастазов была выполнена у 18 детей, страдающих различными злокачественными опухолями. Общая выживаемость составила 39%. Тем не менее, в ложе удаленной опухоли у половины пациентов возникал рецидив. Для большинства больных следует рассмотреть возможность более обширной резекции, такой, как лобэктомия. Атипическая резекция легкого должна быть применена только у пациентов с большим распространением.

D.M. Green в 1991 г. проанализировал 211 клинических случаев заболевания опухолью Вилмса I-III стадиями с благоприятной и неблагоприятной гистологической картиной и последующим рецидивом в легких [45]. Химиотерапия в комбинации с лучевой терапией была сопоставима с химиотерапией, радиотерапией и метастазэктомией. Не выявлено разницы в 4-летней пострецидивной выживаемости пациентов с благоприятной гистологией и с наличием одиночных легочных метастазов, которые подверглись или не подверглись удалению метастазов в дополнение к легочному облучению и химиотерапии. Таким образом, у детей с благоприятным гистологическим вариантом опухоли и с метастатическим поражением легких были высокие показатели выживаемости после химио- и

лучевой терапии на легкие. В большинстве американских клиник метастазэктомия не нашла свое место в стандартном лечении опухоли Вилмса, однако, в адъювантном режиме была использована тотальная биопсия опухолевых образований [45]. Таким образом, доказано, что в 10% случаев опухоль Вилмса метастазирует в легочную ткань, при этом использование комбинации системного лечения и облучения легкого приводит к высоким показателям выживаемости у пациентов с благоприятным морфологическим вариантом опухоли. Резекция легких в данных ситуациях в качестве стандартной терапии не показана. Однако, появление интерстициального постлучевого пневмонита наводит многих исследователей на мысль о необходимости рассматривать в этих ситуациях оперативное лечение с метастазэктомией.

В Соединенных Штатах Америки легочные поражения при злокачественных опухолях традиционно лечились с использованием облучения всего легкого. Эта терапия в 5-12% случаев сопровождалась 15%-ным увеличением риска развития рака молочной железы к 40 годам у выживших женщин [47, 44, 67].

S.W. Warmann и соавт. (2011) из Немецкого Центра детской онкологии и гематологии проанализировали сведения о 210 детях с метастазами нефробластомы в легочную ткань [111]. Исследователями были выявлены следующие независимые прогностические факторы для 5-летней общей выживаемости: морфологический вариант опухоли (44,4% при неблагоприятном варианте и 89,2% при благоприятном варианте, $p=0,001$), течение заболевания (17% при стабилизации или прогрессировании и 79% при частичном ответе, $p=0,011$), стабилизация метастатического поражения в легких после первичного локального лечения (27% и 89% при успешном локальном лечении, $p=0,007$), наличие жизнеспособной ткани опухоли (55% и 97%, $p=0,01$) и возникновение рецидива в легких (47% при раннем рецидиве и 75% при позднем, $p=0,001$). Следует отметить, что различий в общей выживаемости детей, получавших хирургическую операцию и/или ЛТ

при метастазах в легких, не обнаружено. Частота рецидивов была выше у пациентов, которые лечились только с использованием хирургического вмешательства. Биология опухоли играла ключевую роль в исходе. Все легочные метастазы со стабильным или прогрессирующим течением были из группы высокого риска. В этой когорте пациенты с наличием бластемы имели значительно лучший прогноз (общая выживаемость 56%), чем пациенты с диффузной анаплазией (22,2%) [111].

Эти результаты согласуются с результатами пятой NWTS, где 4-летняя общая выживаемость у детей с IV стадией и наличием диффузной анаплазии составила 44% в группе с предоперационной химиотерапией и 33,3% в группе без неоадьювантного системного лечения. Протокол 93-01 Международного общества педиатрической онкологии (SIOP – The International Society of Paediatric Oncology) рекомендовал легочную метастазэктомию после начальной химиотерапии. Если полная ремиссия была достигнута только после химиотерапии или химиотерапии с хирургией, пациенты продолжали аналогичную ПХТ и не получали лучевую терапию. Из 234 пациентов с метастазами в легкие 84% достигли полной ремиссии, причем у 17% потребовалось хирургическое вмешательство. Пациенты, достигшие полную ремиссию с помощью ПХТ или ПХТ+операция, имели высокие показатели общей выживаемости: 88% и 92% соответственно. Больные, которые не достигли полной ремиссии, получили эскалированное лечение и лучевую терапию на легкие. Выживаемость в этой группе не превышала 48% [109]. Исследование детской онкологической группы COG (Children's Oncology Group) при достижении пациентом полной ремиссии на фоне неоадьювантной ПХТ с оперативным вмешательством также исключило лучевую терапию на легкие [17]. Ими было рекомендовано проведение только биопсии легочных очагов, персистирующих после начальной химиотерапии. Исследовательская группа по изучению рака в Великобритании провела анализ результатов лечения детей с первичными метастазами в легких, проходящих легочную лучевую терапию. Все 102

ребенка из этой группы получали предоперационную химиотерапию, состоящую из винкристина, актиномицина-Д и доксорубицина. Безрецидивная выживаемость после лучевой терапии была значительно выше, составив 79,2%, чем без ЛТ – 53,3% ($p=0,006$). Однако, статистической разницы в показателях общей выживаемости не наблюдалось. Влияние операции в этом исследовании не оценивалось [51].

У пациентов с нейробластомой легочные метастазы встречаются редко. Международное исследование групп риска нейробластомы сообщило о метастатическом поражении легких в 3,6% случаях [36]. Вероятность метастатического поражения выше у больных старше 1 года с наличием амплификации MYCN – N-myc proto-oncogene protein (группа высокого риска) [36]. Пациенты с метастазами в легкие гораздо чаще имеют метастазы и в ЦНС и в другие паренхиматозные органы [57]. Независимо от размеров и локализации вторичного поражения хирургическое вмешательство выполняется с целью диагностики [32, 35].

Метастатическое поражение легких обнаруживается и у 20% пациентов с гепатобластомой. У этих больных показатели выживаемости колеблются в пределах 25-50% [95, 77]. Два крупных японских исследования указали на важность комбинированного подхода системного лечения и оперативного вмешательства на легких [106, 74]. Стратегия сочетания химиотерапии и метастазэктомии при остаточном заболевании используется во всех крупных многоцентровых исследованиях по изучению гепатобластомы. COG сообщила о своем опыте, включившем данные о 38 пациентах с метастазами гепатобластомы; у 9 детей из них выполнена метастазэктомия. Среди 8 выживших больных у 3 были выявлены легочные рецидивы [79]. В исследовании SIOPEL-1 (International Society of Pediatric Oncology – Международное общество детской онкологии) у 22 пациентов с гепатобластомами были диагностированы метастазы в легкие. У 7 больных выполнены торакотомии. Четверо из этих 7 пациентов имели долгосрочную выживаемость [95]. В SIOPEL также были изучены данные о 59 пациентах с

рецидивирующей гепатобластомой. У 27 (46%) больных диагностировано прогрессирование злокачественного процесса в легких, у 31 (52%) удалось достичь вторую ремиссию. Трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость составила 34% и 43% соответственно [94]. В последнем исследовании HR-исследования SIOPEL-3 3-летняя безрецидивная выживаемость у 71 пациента с вторичными изменениями в легких приблизилась к 56%, а общая выживаемость – к 62%. Опыт SIOPEL подчеркивает важность комбинированного подхода, а именно радикальной хирургии после интенсивной химиотерапии в случаях метастатического заболевания. С.Т. Black и соавт. (1991) показали, что альфа-фетопротеин (АФП) в сыворотке крови является единственным маркером рецидива у пациентов с инициальным его повышением, что позволяет достаточно рано выявлять рефрактерность заболевания [21]. Уже доказано, что для увеличения долгосрочной выживаемости при гепатобластоме необходима полная хирургическая резекция первичного узла и остаточных метастатических участков. Резекция любого остаточного образования в легких имеет первостепенное значение перед местным контролем для пациентов PRETEXT III и IV, которым необходима трансплантация печени. Противопоказаниями к метастазэктомии легких являются невозможность достичь полную ремиссию без сохранения адекватной функции легких и наличие неконтролируемого заболевания в печени. Адекватный объем метастазэктомии у детей с гепатобластомой – полная резекция. Нет противопоказаний к минимально инвазивным методам, если в последующем может быть выполнена полная резекция. В исследовании детской онкологической группы INT-0098 (Pediatric Intergroup Study – межгрупповые изучения у детей) метастазэктомия была выполнена у 9 детей с гепатобластомой IV стадии. Восемь детей выжили, однако, у 3-х из них возникли легочные рецидивы [74, 79, 95].

До 1970 г. ни один пациент с метастатической остеогенной саркомой кости не проживал более 5 лет. Введение в программу лечения

полихимиотерапии и метастазэктомии значительно повысило показатели выживаемости [42, 72]. В 1980 г. опубликованы данные F.D. Hankins и D.A. DeSanto о 25-летней выживаемости у пациента после правосторонней торакотомии и метастазэктомии. За последние 20 лет произошел прорыв в лечении распространенной формы остеогенной саркомы. На сегодняшний день стандарт медицинской помощи для таких больных сочетает в себе хирургические и химиотерапевтические опции с различными экспериментальными методами лечения [29, 71].

A. Vriccoli и соавт. (2005) опубликовали данные о результатах лечения остеогенной саркомы, которое проводилось с 1980 по 2001 гг. [23]. Исследование включило сведения о 94 пациентах, у которых выполнено 127 метастазэктомий. Тридцать пять (37,3%) больных живы, при этом 31 (32,9%) человек имел долгосрочную безрецидивную выживаемость. Умерли 59 (62,7%) пациентов. При проведении одной торакотомии с метастазэктомией 3-х и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 45% и 38% соответственно, при повторном оперативном вмешательстве – 33% и 32% соответственно. При многофакторном анализе регрессионный тест Кокса показал наилучшую прогностическую модель локального рецидива и числа метастазов ($p=0,0014$). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с рецидивами в легкие следует рассматривать вопрос о повторной операции [23, 24]. Их выводы нашли свое отражение и в других публикациях [68, 99].

Использование дооперационной КТ легких не всегда позволяет диагностировать все вторичные очаговые изменения, нередко при торакотомии и пальпации ткани можно обнаружить большее их число [61]. Кроме того, у 60% больных обнаруживаются метастазы и в контрлатеральном легком [101].

Ведутся споры и о доступе оперативного вмешательства. Стернотомия по данным разных авторов дает возможность визуализации и пальпации обоих легких, однако сложности возникают с задними отделами легких [62, 39].

Особенностью метастаза в легком при остеогенной саркоме является образование остеоидов и возможность его пропальпировать уже при размерах 1 мм. G. Karplus и соавт. (2009) проанализировали данные о 81 пациенте с ранним рецидивом остеогенной саркомы в легком после торакотомии и метастазэктомии [60]. Авторами не было обнаружено существенной разницы в показателях выживаемости при контра- (23%) и ипсилатеральных (16%) рецидивах ($p=0,18$) [60]. Это контрастирует с исследованием W.T. Su и соавт. (2004), которые обнаружили, что 6 из 8 (75%) односторонних ранних рецидивов имели контралатеральное заболевание. I. Fernandez-Pineda (2012) наблюдал 16 больных с единичным метастазом в одном из легких, при этом при торакотомии с противоположной стороны у этих пациентов признаков специфического заболевания не было [37, 21]. Согласно данным С.Т. Black и соавт. (1991) только у 3 из 11 (27,3%) пациентов повторные рецидивы возникали в ипсилатеральном легком; у 7 - в контралатеральном легком [21]. Только у одного из 6 пациентов с поздним рецидивом выявлен второй рецидив. Низкая вероятность второго рецидива у пациентов с поздним рецидивом описана в исследовании W.T. Su и соавт. (2004) [101]. Доступные ретроспективные данные показывают низкую частоту встречаемости метастазов при втором ипси- или контралатеральном рецидиве у пациентов с поздним рецидивом, поэтому допустимо проведение контралатерального исследования и минимального инвазивного вмешательства у пациентов с поздним рецидивом и одиночными поражениями. К сожалению, такие обстоятельства применимы только к 5-8% пациентов с метастатической остеосаркомой [25]. Для расширения показаний для минимальных операций необходимы дальнейшие проспективные исследования. S.S. Bielack и соавт. (2015) заявили, что 5-летняя общая выживаемость при втором рецидиве составляет 16%, но, если была достигнута полная ремиссия, общая выживаемость вырастает до 32% [20]. Дети с двусторонними метастазами имеют хуже прогноз по сравнению с детьми с односторонним заболеванием

[76, 80]. М.Т. Harting и соавт. (2006) продемонстрировали влияние безрецидивного интервала на прогноз заболевания [46]. Пятилетняя общая выживаемость при раннем рецидиве (через год после резекции первичной опухоли) составила 12,3% по сравнению с детьми с поздним рецидивом – 55,6% ($P=0,001$). Данные о влиянии морфологии опухоли на отдаленные результаты противоречивы. М.Т. Harting и соавт. (2006) было продемонстрировано, что существует статистическая зависимость между опухолевым ответом на химиотерапию и прогнозом заболевания (наличие менее 10% живой опухолевой ткани коррелирует с 5-летней выживаемостью в 63%, при наличии же более 10% жизнеспособных клеток показатель выживаемости снижается до 37%) [50].

Саркома Юинга является химио- и радиочувствительной опухолью, что затрудняет оценку целесообразности оперативного вмешательства. В ранее опубликованных работах были представлены противоречивые результаты в отношении метастазэктомии при саркоме Юинга [54, 22, 89, 102, 68, 70]. В более поздних публикациях был проанализирован 31 случай саркомы Юинга с легочными метастазами. Только 8 пациентам удалось выполнить метастазэктомию, при этом 5-летняя выживаемость достигла 80%. Без использования оперативного вмешательства и метастазэктомии пациенты не жили. Польское исследование, опубликованное в 2016 г., представило данные о 38 пациентах с саркомой Юинга и изолированными метастазами в легкие, лечившихся в 2000-2014 гг. Двадцать пациентов подверглись метастазэктомии и 6 получили послеоперационное облучение легких. Стратификация больных проводилась по количеству и размерам метастаза: в 1-ю группу были включены пациенты с одиночным узлом $<0,5$ см или несколькими узлами $<0,3$ см; во 2-ю группу вошли больные с одиночным узлом 0,5-1,0 см или несколькими узлами 0,3-0,5 см; в 3-ю группу – с узлом $>1,0$ см или несколькими $> 0,5$ см. Реклассификация проводилась после 6 циклов химиотерапии. У 15 пациентов удалось достичь частичную ремиссию, 11 – имели полный ответ на ПХТ [91].

Учитывая множество противоречивых сообщений, нет достоверных доказательств того, что метастазэктомия при саркоме Юинга имеет существенное значение. В исследовании Euro-Ewing 99 R3 был зарегистрирован 281 пациент с первичной диссеминированной мультифокальной саркомой Юинга. Одиночные легочные метастазы выявлены у 129 больных. Из всех пациентов с метастазами в легкие 71% детей проведено локальное лечение. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила всего 17%, а общая выживаемость приблизилась к 22% [66]. J.S. Miser и соавт. (2007) проанализировали данные о 120 детях, которые лечились от саркомы Юинга двумя разными режимами ПХТ. Не было никакой разницы в результатах между обычным и экспериментальным режимом лечения [81]. Выживаемость детей с метастазами в легкие была несколько лучше, чем у детей с метастатическими поражениями других органов (41% и 32% соответственно). В обеих больших сериях роль операции как этапа лечения изолированных метастазов в легких по сравнению с лучевой терапией не была четко определена. Из-за радиочувствительности саркомы Юинга пациентам, в основном, проводилась химиолучевая терапия. Только данные P.A. Letourneau и соавт. (2011) указывают на лучший прогноз у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению [69, 70]. В 2011 г. были опубликованы сведения об улучшении показателей 5-летней ОВ до 80% у детей, которым была выполнена метастазэктомия; при локальном лечении, включившим ЛТ, это показатель был равен 65% ($p=0,002$).

Общая выживаемость при метастатической форме рабдомиосаркомы (РМС) низкая. В одном из ранних исследований сообщалось, что у пациентов с метастазами в легкие при РМС в 35 раз чаще регистрируются рецидивы по сравнению с детьми с другими саркомами [102, 14]. В.J. Weigel и соавт. (2016) проанализировали сведения о 17 пациентах с метастатической РМС и обнаружили, что 3 пациента с эмбриональной гистологической структурой, имеющие возраст моложе 10 лет и только пульмональные метастазы, выжили, однако, 14 пациентов без представленных благоприятных

прогностических критериев умерли от прогрессирования [112]. В исследование CWS (Cooperative Soft Tissue Sarcoma – кооперативная группа по изучению сарком мягких тканей) было включено 29 детей с легочными метастазами. После химиотерапии и оперативного лечения первичной опухоли 22 ребенка с легочными метастазами оставались в стойкой ремиссии. Никакое местное лечение не применялось у 19 из 29 детей. Три ребенка подверглись хирургическому вмешательству в объеме резекции, остальных 9 – облучению легких. Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 37,8%, а общая – 48,7%. Авторы пришли к заключению, что младший возраст ребенка, ответ на химиотерапию с достижением полной ремиссии и поддерживающее лечение были благоприятными прогностическими факторами. В другом крупнейшем европейском исследовании приняли участие 174 пациента с метастатической формой РМС, у 55% детей диагностирован диссеминированный процесс. Неблагоприятная первичная локализация, вовлечение костного мозга и возраст моложе года или старше 10 лет были независимыми неблагоприятными переменными риска. Пациенты с наличием 0 или 1 фактора имели общую выживаемость 47%, тогда как при наличии 2 и более факторов общая выживаемость составила 9% [26]. В более позднем исследовании COG пациенты также стратифицированы на группы, у пациентов с 0 или 1 фактором риска (возраст младше года или старше 10 лет, неблагоприятная локализация, вовлечение костного мозга) выживаемость составляла 69%. К сожалению, пациенты с 2 или более факторами риска, которых оказывается большинство, по-прежнему, имеют 3-летнюю выживаемость в 20% [112]. Учитывая плохой результат и хороший ответ на химио- и лучевую терапию, метастазэктомия при рабдомиосаркоме должна выполняться только при диагностике заболевания, при необходимости можно использовать минимально инвазивные методы.

Нерабдомиосаркомные опухоли – это семейство злокачественных новообразований, включающее в себя синовиальную саркому,

хондросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому и др. Эти опухоли имеют склонность к гематогенному метастазированию в легкие и, как правило, устойчивы к химио- и лучевой терапии. Редкая встречаемость этих новообразований затрудняет их изучение. В случае возможной полной резекции при данной патологии необходимо рекомендовать торакотомию с метастазэктомией [34, 84]. M.L. Kayton и соавт. (2006) наблюдали 21 больного с неальвеолярной саркомой. У 7 пациентов метастазы в легкие диагностированы первично, у 14 больных – на фоне специфической терапии. Пятилетняя общая выживаемость, несмотря на распространенность процесса, составила 83%, что указывает на медленную скорость прогрессирования этой болезни. Один пациент подвергся 8 торакотомиям с метастазэктомиями [61]. Авторы пришли к выводу, что применение метастазэктомии оправдано при этом злокачественном процессе. Пекинские ученые описали 64 пациента, при этом у 56 (87,5%) выявлены гематогенные метастазы в легкие. Общая выживаемость больных с и без метастазов составила 64% и 95% соответственно [15, 100]. При исследовании когорты из 150 детей в Англии общая выживаемость через 5 лет была лишь 6%, но при использовании метастазэктомии в легких она увеличивалась до 23% [100]. A.J. Spillane и соавт. (2000) проанализировали сведения о 41 пациенте с метастатической синовиальной саркомой [100]. Ни один пациент не прожил более 2 лет без метастазэктомии, но при использовании метастазэктомии 5-летняя общая выживаемость составила 24%. Выживаемость была значительно более вероятной при полной резекции метастазов, поэтому терапевтическая метастазэктомия обязательно должна использоваться при синовиальной саркоме.

Адренкортикальная карцинома – редкая химиорадиорезистентная опухоль. Самое крупное исследование по проблеме этого вида опухоли включило в себя сведения о 111 детях, наблюдавшихся около 13 лет [49]. На взрослой когорте уже доказана эффективность метастазэктомии при метастатическом раке коры надпочечника [65, 97]. Также ведутся попытки

изучения влияния метастазэктомии на долгосрочную выживаемость у детей с данной патологией [33, 16]. Легочная метастазэктомия должна выполняться у всех пациентов с метастатической аденокортикальной карциномой. Данная опухоль имеет высокий риск разрыва во время операции, что нередко приводит к возникновению канцероматоза и имплантационных метастазов.

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 с сочетанием метастазэктомии с изолированной перфузией органа химиопрепаратом в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении (локальная высокодозная химиотерапия). Во многих публикациях уже доказана эффективность изолированной регионарной перфузии конечностей при опухолях мягких тканей и меланоме [2, 3, 4, 11, 13].

На легких методика изолированной химиоперфузии впервые была применена в 1958 г. О. Creech и соавт. при лечении 7 больных с карциномой легкого [7, 8].

Начиная с 60-х гг. прошлого века, ведутся разработки методики изолированной перфузии легкого у взрослых и на экспериментальной модели, результаты которых отражены в немногочисленных статьях, однако, большинство исследований направлены на изучение возможностей применения и на непосредственные результаты выполнения этой методики [9, 10, 30, 90, 108, 107]. Обсуждаются также вопросы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, используемых при перфузии легкого [52, 43]. Немногочисленны и исследования, посвященные поиску факторов риска возникновения рецидивов и прогрессирования злокачественного процесса в легких при солидных образованиях у взрослых [12].

Лечение легочных метастазов у детей – нерешенная проблема почти при всех типах эмбриональных и ювенильных опухолей. Наличие пульмональных метастазов уже является неблагоприятным прогностическим

фактором [5]. Эффективность местного лечения у больных с рецидивом или гематогенным распространением опухоли трудно оценить из-за небольшого числа детей, зарегистрированных в ходе клинических исследований. Сложности возникают и при статистической обработке материала. В литературе не нашлось источников, в которых бы описывались уни- и мультивариантные модели независимых прогностических факторов для эмбриональной опухоли с легочными метастазами. Не нашлось публикаций и по комбинированной методике, изолированной химиоперфузии легкого/плевры с метастазэктомией у детей с метастатическим поражением легких/плевры при злокачественных заболеваниях.

Учитывая изложенное, можно прийти к заключению, что целесообразность хирургического лечения изолированного метастатического поражения легких не вызывает сомнений. Однако, в литературе данных о применении этого метода у детей нет.

Глава 2.

Материалы и методы

Общая информация. С 2008 по 2018 гг. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось лечение 34 пациентам до 18 лет с различными солидными образованиями, для которых была использована методика изолированной химиоперфузии легкого/плевры в дополнение к метастазэктомии (N=50). Было выполнено 39 изолированных химиоперфузий легкого и 11 изолированных химиоперфузий плевральных полостей. В исследуемую группу вошли пациенты с остеогенной саркомой (n=20), саркомой Юинга (n=8), примитивной нейроэктодермальной опухолью (ПНЭО) (n=1), недифференцированной саркомой (n=1), рабдомиосаркомой (n=2) и опухолью Вилмса (n=2) (рис. 1).

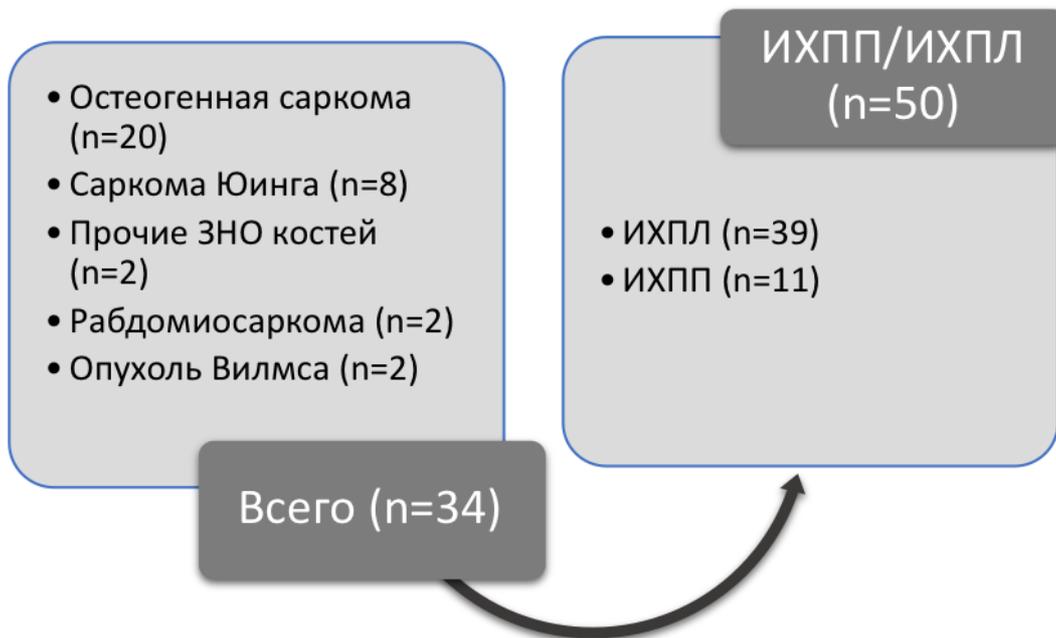


Рисунок 1. Структура исследуемых пациентов

Критерии включения. Критериями включения пациентов в исследование были следующие:

- 1) гистологически или цитологически подтвержденный диагноз метастатического поражения легких интраоперационно путем срочного гистологического и цитологического исследования;
- 2) излеченность или возможность выполнения радикальной симультантной 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 и/или компьютерная томография 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)
- 8) достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ в пределах нормы, $ОФВ_1 > 75\%$ от Н);
- 9) адекватная функция печени ($АЛТ \leq 2,5$ x норма, $АСТ \leq 2,5$ x норма), почек (креатинин $< 1,5$ x вН), костного мозга (гранулоциты $> 2 \times 10^9/л$, тромбоциты $> 150 \times 10^9/л$).

Критерии исключения из исследования. Критериями исключения считались следующие:

- 1) тяжелая сопутствующая патология;
- 2) печеночная и почечная недостаточность;

- 3) наличие острого инфекционного заболевания;
- 4) наличие прогрессирования по основному очагу.

Предоперационный план обследования больных, включенных в исследование. В процессе госпитализации все дети были полностью обследованы на предмет соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения. Предоперационный план обследования больных представлен в табл. 1.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование. Средний возраст больных составил 12,8 лет, медиана - 13 (4-18). Мужской пол преобладал: мальчиков было 21 (61,8%), девочек – 13 (38,2%). Соотношение по полу – 1,6:1. В возрасте до 4 лет было 2 (5,9%) ребенка, от 5 до 9 лет – 7 (20,6%), от 10 до 14 лет – 11 (32,3%) и от 15 до 18 – 14 (41,2%) больных (рис. 2).

Большую часть группы составляли дети с остеогенной саркомой (58,8%), на втором месте были пациенты с саркомой Юинга (23,5%), третье место между собой разделили категории больных с примитивной нейроэктодермальной опухолью, рабдомиосаркомой и опухолью Вилмса (по 5,9%) (рис. 3). В группе со злокачественными саркомами у 14 (41,2%) пациентов диагностирована I-II стадии заболевания, у 16 (47%) – III-IV стадии. В группе с мягкоткаными злокачественными опухолями у 2 (5,9%) детей выявлена IV стадия, у 2 (5,9%) детей с опухолью Вилмса первично диагностирована III стадия.

Таблица 1. Предоперационный план обследования пациентов

Основные исследования*	Расшифровка
1. Физикальный осмотр	<p>Оценка общего состояния больного (ВОЗ-ЕСОГ, активность по шкале Карновского) Измерение роста, веса, определение площади поверхности тела Осмотр по органам и системам органов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Кожные покровы и видимые слизистые (осмотр, пальпация); – Лимфатическая система (осмотр, пальпация); – Осмотр и пальпация молочных желез; – Костно-мышечный аппарат (осмотр, пальпация, оценка функциональной активности); – Сердечно-сосудистая система (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация измерение ЧСС, АД.); – Система органов дыхания (осмотр, пальпация, перкуссия легких, аускультация, подсчет ЧД проведение функциональной пробы Штанге и Генчи) – Пищеварительная система (осмотр, пальпация, перкуссия органов пищеварения, аускультация); – Мочевыделительная система и половая (осмотр, пальпация, перкуссия).
2. Лабораторные исследования	<p>Клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты); Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, натрий, калий, кальций); Коагулограмма (протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО), индекс (активированное парциальное тромбопластиновое время) АПТВ, тромбиновое время, фибриноген). Общий анализ мочи (цвет, удельный вес, прозрачность, реакция, наличие белка, сахара, желчных пигментов, уробилина, ацетона, микроскопия осадка)</p>
3. Методы функциональной диагностики	<p>Электрокардиограмма Функция внешнего дыхания (определение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), ОФВ₁)</p>
4. Лучевые методы обследования	<p>Компьютерная томограмма органов грудной клетки; Компьютерная томограмма органов брюшной полости; Магнитнорезонансная томография (МРТ) или КТ головного мозга; МРТ или КТ органов малого таза</p>
5. Изотопные методы	Остеосцинтиграфия
Дополнительные исследования**	
Лучевые методы обследования	<p>Ультразвуковое исследование (УЗИ) или МРТ мягких тканей шеи Рентгенография конечности МРТ мягких тканей конечности УЗИ мягких тканей областей послеоперационных рубцов</p>
Изотопные методы	Позитронно-эмиссионная томограмма всего тела

Примечание: * - методы обследования, которые выполнялись всем больным,
** - дополнительные методы обследования, которые проводились некоторым
пациентам в зависимости от локализации первичной злокачественной
опухоли.

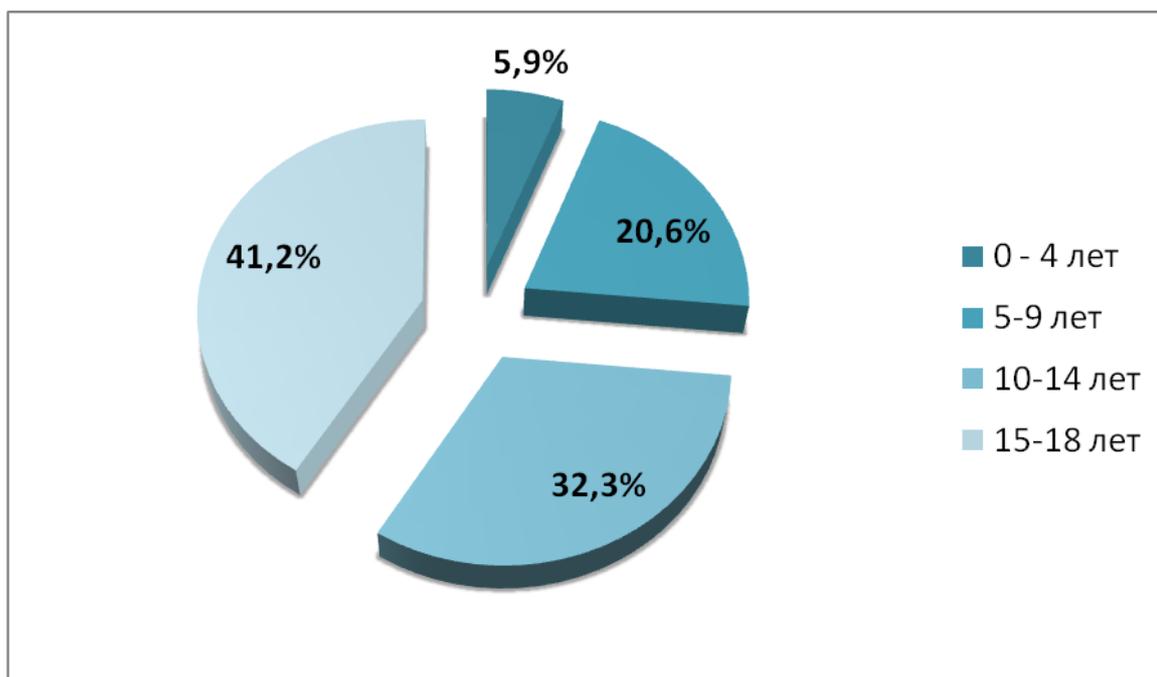


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от возраста

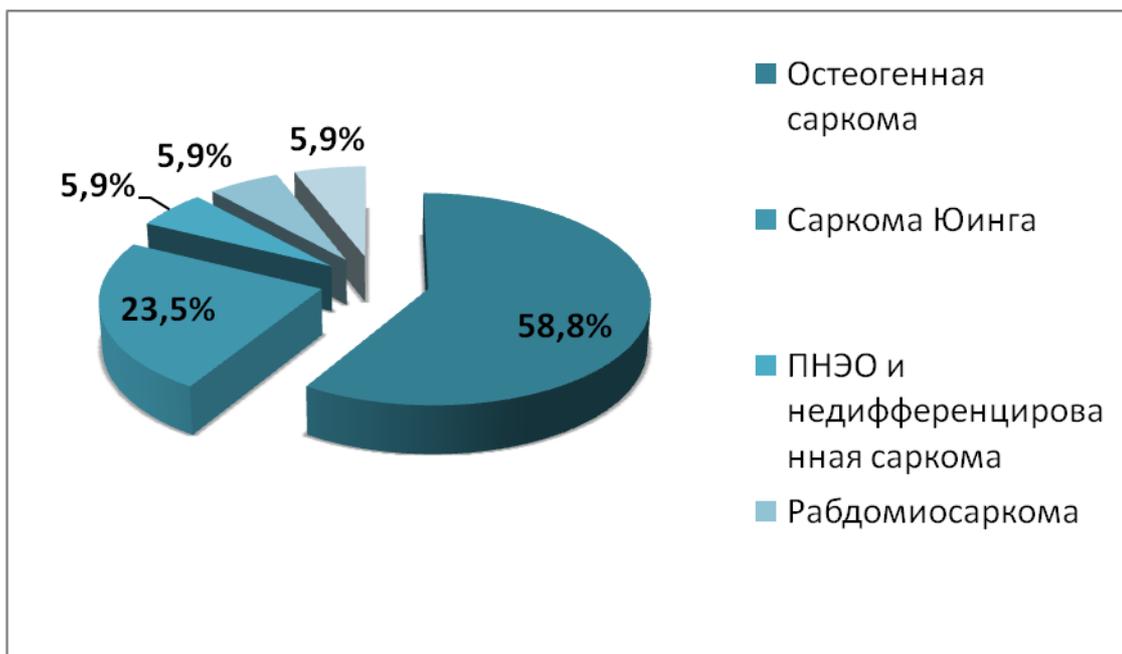


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от нозологии

Длительность анамнеза варьировала от 1 до 11 мес: у 25 (73,5%) детей длительность анамнеза составила от 1-го до 3-х мес и у 9 (26,5%) анамнез был более 3 мес (рис. 4).

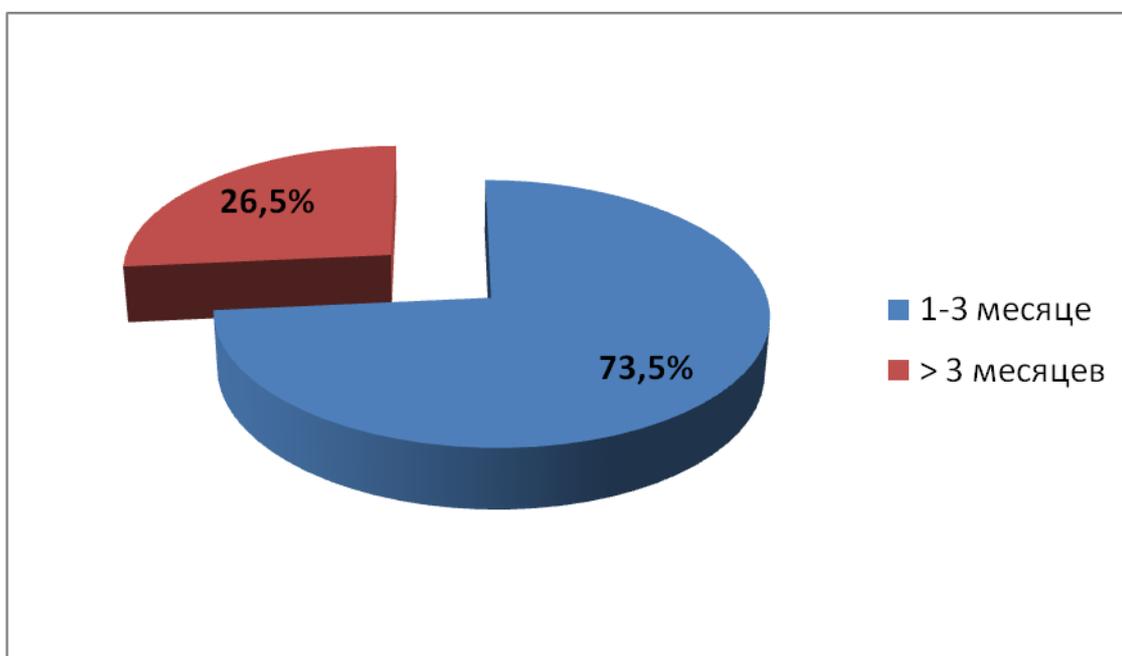


Рисунок 4. Длительность анамнеза заболевания

У 18 (52,9%) больных метастатическое поражение легких было выявлено одновременно с диагностикой первичной опухоли. Метахронное поражение диагностировано у 16 (47,1%) детей с опухолями различных нозологий (рис. 5).

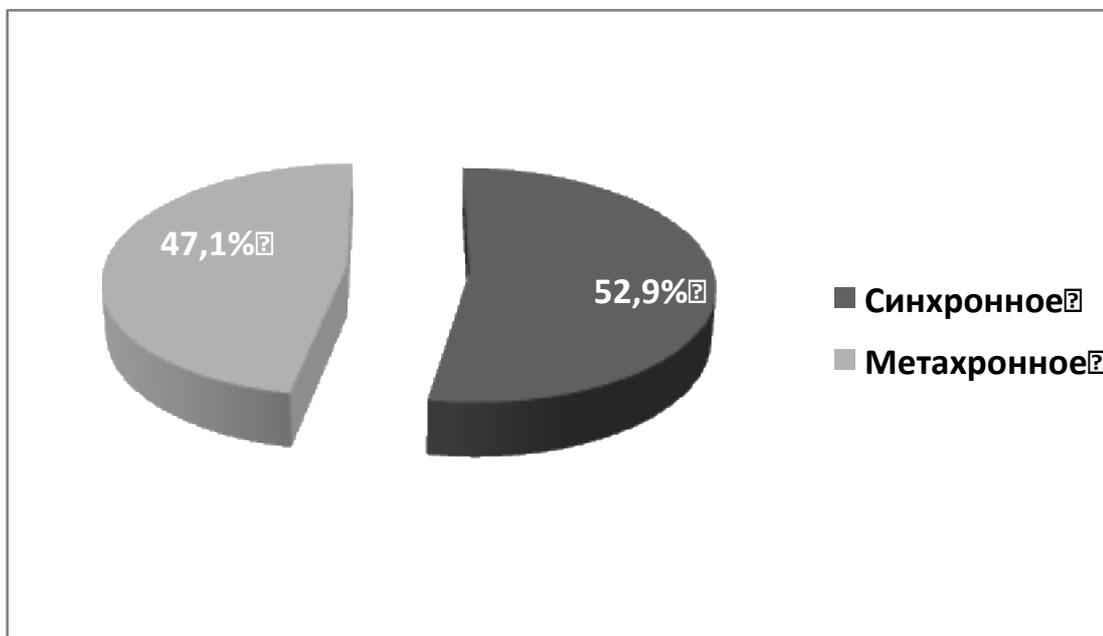


Рисунок 5. Метастатическое поражение легких

При наличии метастатических образований в легких у 27 (79,4%) пациентов преобладало двухстороннее поражение, у 7 пациентов (20,6%) выявлено одностороннее поражение (рис. 6).

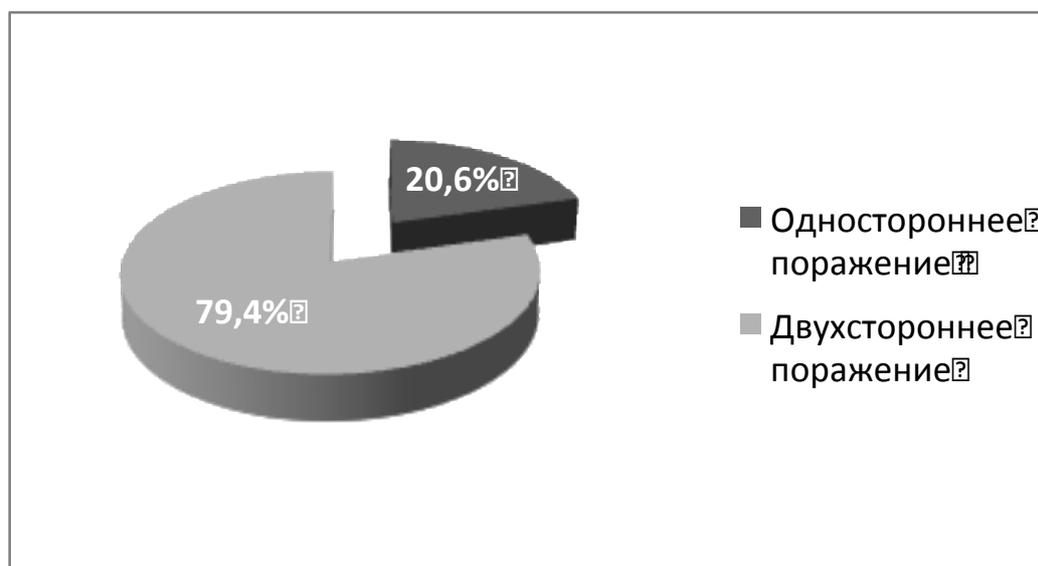


Рисунок 6. Локализация метастатических очагов

По данным КТ органов грудной клетки у 31 (91,2%) пациента было выявлено до 10 метастазов в легких, у 3 (8,8%) – более 10. Интраоперационно количество солитарных вторичных очагов было несколько иным: у 27 (79,4%) детей выявлено до 10 очагов, у 7 (20,6%) – более 10. Во всех случаях число интраоперационных удаленных очагов превышало количество найденных по данным предоперационной КТ.

У 28 (82,4%) пациентов размеры метастазов не превышали 3 см, у 6 (17,6%) на момент операции диагностированы метастатические образования свыше 3 см.

В нашем исследовании оценивалось и наличие экстраторакальных метастазов. У 7 (20,6%) детей диагностировано метастатическое поражение костей, у одного (2,9%) больного в основной процесс был вовлечен костный мозг, у 6 (17,6%) пациентов определялось метастатическое поражение мягких тканей, удаленных от первичного очага. У 2 (5,9%) детей наблюдались множественные отдаленные экстраторакальные метастазы. В 21 (61,7%) наблюдении злокачественный процесс локализовался в пределах пораженного органа и легких.

Общие сведения о гистологических типах первичных остеогенных сарком согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) представлены табл. 2.

Таблица 2. Классификация остеогенных сарком (ВОЗ)

Гистологический тип остеогенной саркомой	Степень злокачественности	Количество пациентов	
		Абсолютное число (N=20)	Относительное значение (%)
1) Классическая* • хондробластическая • фибробластическая • остеобластическая	высокая	4	20
		-	-
		12	60
2) Телеангиэктатическая	высокая	-	-
3) Мелкоклеточная	высокая	-	-
4) Низкозлокачественная центральная	низкая	-	-
5) Вторичная	высокая	-	-
6) Параоссальная	низкая	2	10
7) Периоссальная	промежуточная	2	10
8) Высокозлокачественная	высокая	-	-

Используется несколько систем стадирования опухолей костей, однако, они несовершенны и не являются общепринятыми. Остеосаркома в большинстве случаев представляет собой анапластическую опухоль высокой степени злокачественности, однако, встречаются дифференцированные неоплазии с низким метастатическим потенциалом (табл. 2). Примерно 80-90% всех остеосарком представлены «классическими», высокозлокачественными опухолями. Сходными с ними по биологическим характеристикам являются телеангиэктатическая остеосаркома, высокозлокачественная поверхностная остеосаркома ("high-grade surface osteosarcomas") и мелкоклеточная, а также внескелетная остеосаркома, которая согласно классификации ВОЗ отнесена к мягкотканым саркомам. Невыделяемая в данной классификации отдельно краниофасциальная остеосаркома (за исключением опухолей свода черепа) метастазирует реже, чем классическая остеосаркома. Среди поверхностных остеосарком параоссальные, как правило, имеют низкую, а периоссальные – промежуточную степени злокачественности. В нашей группе преобладающее число пациентов было с остеобластическим типом (12 или 60%), на втором месте наблюдались пациенты с хондробластическим типом (4 ребенка или

20%), третье место между собой разделили пара- и периоссальная остеогенная саркома (по 2 пациента или по 10%) (табл. 2).

В зависимости от выявленных характеристик саркомы мягких тканей определены по их чувствительности к химиотерапии (табл. 3).

У нефробластомы гистологическое стадирование по Smidt/Harms предусматривает выделение 3 степеней злокачественности, связанных с прогнозом заболевания (табл. 4).

Таблица 3. Классификация сарком мягких тканей в зависимости от чувствительности к химиотерапии и гистологического варианта

Хорошая чувствительность к химиотерапии		Промежуточная чувствительность химиотерапии
Благоприятный гистологический вариант		Неблагоприятный гистологический вариант
Эмбриональная рабдомиосаркома (РМС)	Альвеолярная РМС Экстраоссальная саркома Юинга Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль Синовиальная саркома Недифференцированная саркома	Альвеолярная саркома мягких тканей Светлоклеточная саркома мягких тканей Эпителиоидная саркома Лейомиосаркома Липосаркома Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) ангиоматоидная ЗФГ Злокачественная мезенхимомы Злокачественная рабдоидная опухоль (экстраренальная) Сосудистые опухоли (гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитома, ангиосаркома) Врожденная (инфантильная) фибросаркома Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль Воспалительная миофибробластическая опухоль

Таблица 4. Морфологические группы согласно рекомендациям SIOP
(после предоперационного цикла полихимиотерапии)

Группы риска	Морфологический подтип
Низкая	Мезобластическая нефрома Кистозная, частично дифференцированная нефробластома Полностью некротизированная нефробластома
Промежуточная	Нефробластома смешанного типа Регрессивный подтип Эпителиальный подтип Стромальный подтип Нефробластома с фокальной анаплазией
Высокая	Нефробластома с диффузной анаплазией Бластемный тип Светлоклеточная саркома Рабдоидная опухоль почки

В табл. 5 представлена стадийная классификация опухоли Вилмса.

Таблица 5. Стадийная классификация опухоли Вилмса

Стадия	SIOP
I	Опухоль ограничена почкой и полностью удалима.
II	Опухоль выходит за пределы почки, но полностью удалима, гистологически подтверждена: - инвазия за капсулу почки (околопочечная и околоворотная клетчатка); - инвазия лимфатических узлов ворот почки и парааортальных лимфатических узлов (при отсутствии поражения лимфатических узлов – II (N-) стадия, при поражении – II (N+) стадия); - инвазия экстраренальных сосудов; - инвазия мочеточника.
III	Опухоль выходит за пределы капсулы почки, неполное удаление или: - дооперационная открытая биопсия; - разрыв капсулы почки до или во время операции; - метастазы по брюшине; - поражение абдоминальных лимфатических узлов; - опухоль за пределами хирургического разреза.
IV	Отдаленные метастазы (легкие, печень, кости, головной мозг и др. органы)
V	Двусторонняя нефробластома

Варианты двусторонних нефробластом включают:
А – поражение одного из полюсов обеих почек;
Б – поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевой процесс

(тотальное или субтотальное) и одного из полюсов второй почки; С – поражение обеих почек с вовлечением в процесс ворот (тотальное или субтотальное).

Классификация нефробластомы по системе TNM в настоящее время сохраняет в основном историческое значение. Данная классификация основана на выделении 4 стадий. Она предусматривает клиническое и послеоперационное стадирование (табл. 6).

У всех пациентов проводился сбор жалоб, физикальное обследование, назначались следующие лабораторные и инструментальные исследования:

- контрольное рентгенологическое обследование органов грудной клетки;
- лабораторные исследования:
 - клинический анализ крови (уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ);
 - биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, натрий, калий, кальций, ЛДГ, амилаза, щелочная фосфатаза);
 - коагулограмма (протромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, АПТВ тест, индекс АПТВ, тромбиновое время, фибриноген);
 - определение газового состава крови (pO_2 , pCO_2);
 - общий анализ мочи (цвет, удельный вес, прозрачность, реакция, наличие белка, сахара, желчных пигментов, уробилина, ацетона, микроскопия осадка).

Таблица 6. Клиническая (сTNM) классификация нефробластомы

Первичная опухоль (категория T)	Поражение лимфоузлов (категория N)	Отдаленные метастазы (категория M)
<p>Tx – оценка первичной опухоли не проведена T0 – первичная опухоль не выявлена T1 – опухоль одной почки площадью до 80 см² T2 – опухоль одной почки площадью более 80 см² T3 произошедший до начала лечения разрыв односторонней почки T4 – двухсторонняя опухоль</p> <p>опухоли T4 – двусторонняя опухоль</p>	<p>Nx – оценка регионарных лимфоузлов не проведена N0 – регионарные лимфоузлы не поражены N1 – метастазы в регионарные лимфоузлы</p>	<p>Mx – диагностика возможных отдалённых метастазов не проведена M0 – отдалённые метастазы не выявлены M1 – отдалённые метастазы выявлены</p>
Первичная опухоль (категория pT)	Поражение лимфоузлов (категория pN)	Отдалённые метастазы (категория pM)
<p>pTx – оценка первичной опухоли не проведена pT0 – первичная опухоль не выявлена pT1 – внутривисочечная опухоль, удалена полностью pT2 – опухоль распространяется за пределы капсулы почки, удалена полностью T3 – опухоль распространяется за пределы капсулы почки, пред- или интраоперационный разрыв опухоли, тромб в нижней полой вене, асцит, неполное удаление pT3a – остаточная опухоль определяется микроскопически по краю резекции pT3b – остаточная опухоль определяется макроскопически или наличие злокачественного асцита pT3c – биопсия опухоли pT4 – двусторонняя опухоль</p>	<p>pNx – оценка регионарных лимфоузлов не проведена pN0 – регионарные лимфоузлы не поражены pN1 – метастазы в регионарные лимфоузлы: pN1a – полностью удалены pN1b – удалены не полностью</p>	<p>pMx – диагностика возможных отдалённых метастазов не проведена pM0 – отдалённые метастазы не выявлены pM1 – отдалённые метастазы выявлены</p>

Лечебная программа

Для лечения остеогенной саркомы применялся протокол EURAMOS 1. Дизайн его исследования представлен на рис. 7, а сами препараты в – табл. 7.

Дизайн исследования

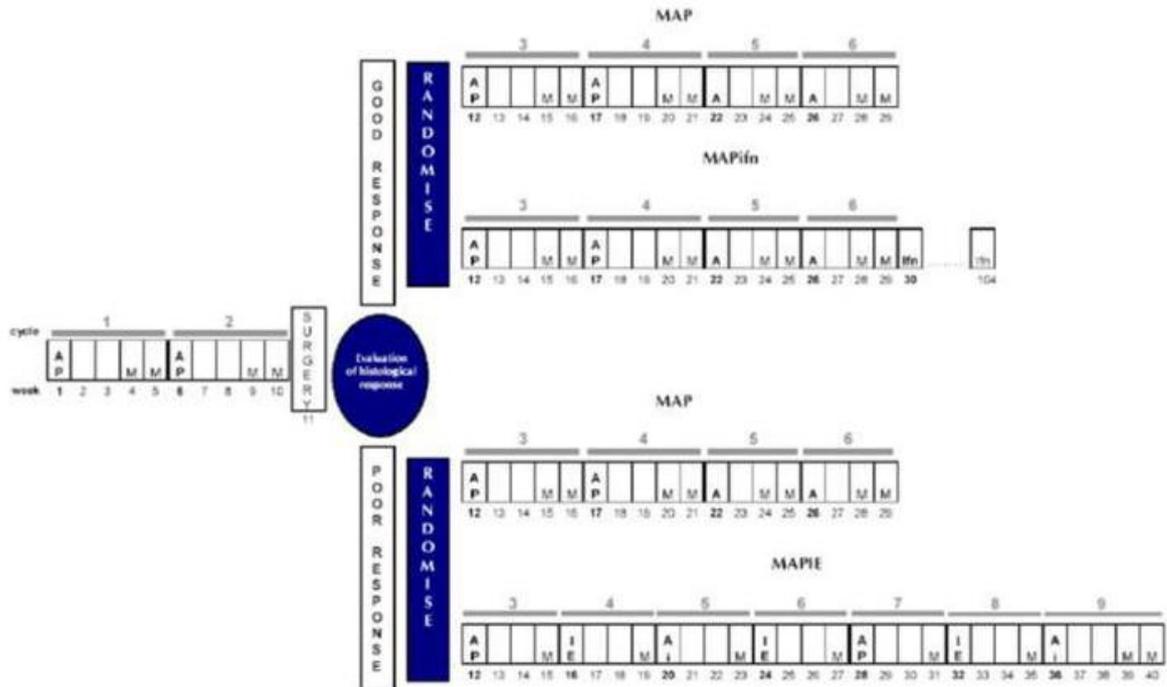


Рисунок 7. Дизайн лечения остеогенной саркомы

Таблица 7. Препараты, используемые в терапии остеогенной саркомы

Аббревиатура	Препарат	Доза
A	Доксорубицин	75 мг/м ² /курс
P	Цисплатин	120 мг/м ² / курс
M	Метотрексат	12 мг/м ² / курс
E	Этопозид	500 мг/м ² /курс
I	Ифосфамид	14 мг/м ² /курс
i	Ифосфамид	9 гр/м ² / курс

При лечении сарком Юинга использовался протокол EURO-EWING. Схема лечения представлена на рис. 8, сами режимы полихимиотерапии – в табл. 8-10.

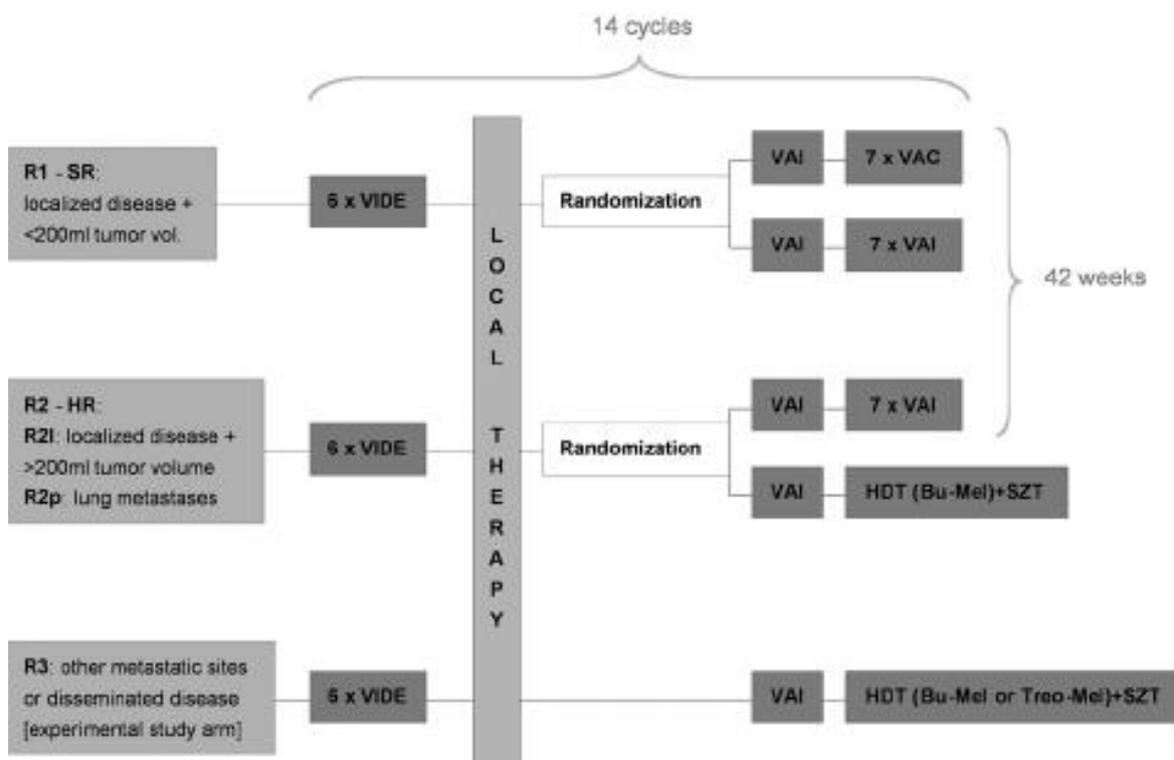


Рисунок 8. Дизайн лечения саркомы Юинга

Таблица 8. Схема VIDE для терапии саркомы Юинга

Дни	Курс VIDE
1	Винкрестин 1,5 мг/м ² Ифосфамид 3000 мг/м ² /день Доксорубицин 20 мг/м ² /день Этопозид 150 мг/м ² /день
2	Ифосфамид 3000 мг/м ² /день Доксорубицин 20 мг/м ² /день Этопозид 150 мг/м ² /день
3	Ифосфамид 3000 мг/м ² /день Доксорубицин 20 мг/м ² /день Этопозид 150 мг/м ² /день

Таблица 9. Схема VAI для лечения саркомы Юинга

Дни	Курс VAI
1	Винкрестин 1,5 мг/м ² Ифосфамид 3000 мг/м ² /день Актиномицин – D 0,75 мг/м ² /день
2	Ифосфамид 3000 мг/м ² /день Актиномицин – D 0,75 мг/м ² /день

Таблица 10. Схема VAC для лечения саркомы Юинга

Дни	Курс VAC
1	Винкрестин 1,5 мг/м ² Циклофосфан 1500 мг/м ² /день Актиномицин – D 0,75 мг/м ² /день
2	Актиномицин – D 0,75 мг/м ² /день

В целом, лечебная программа опухоли Вилмса согласно принципам SIOP представлена в табл. 11.

Одним из компонентов лечения сарком мягких тканей является ПХТ, при этом выбор препарата, интенсивность и продолжительность лечения различна для разных групп риска (рис. 9-11, табл. 12-16).

Таблица 11. Лечебная программа опухоли Вилмса (SIOP рекомендации)

Стратификация	Препараты
Неoadьювантное лечение	
- I-III стадии	ВК + АДД (4 нед)
- IV стадия	ВК + АДД + Доксо (6 нед)
Адьювантное лечение	
- I стадия Низкий риск Промежуточный риск Высокий риск	- ВК + АДД (4 нед) ВК + АДД + Доксо (27 нед)
- II стадия Низкий риск Промежуточный риск Высокий риск	ВК + АДД (27 нед) ВК + АДД + Доксо* (27 нед) ЦФ + Доксо + VP16 + Карбо (34 нед) + ЛТ (только для анапластического варианта)
- III стадия Низкий риск Промежуточный риск Высокий риск	ВК + АДД (27 нед) ВК + АДД + Доксо* + ЛТ (8-27 нед) ЦФ + Доксо + VP16 + Карбо + ЛТ (34 нед)
- IV стадия Низкий, промежуточный риск Высокий риск или отсутствие эффекта от лечения со стороны метастазов	ВК + АДД + Доксо (27 нед) без облучения всего легкого в случае полного регресса метастазов с/без операции ЦФ + Доксо + VP16 + Карбо + ЛТ** (34 нед)
- V стадия Низкий и промежуточный риск	ВК + АДД +/- Доксо +/- ЛТ** (продолжительность зависит от ответа на терапию)

* - в последних версиях доксорубин не используется;

** - показания к ЛТ легких определяются по «ответу» метастазов на противоопухолевое лечение

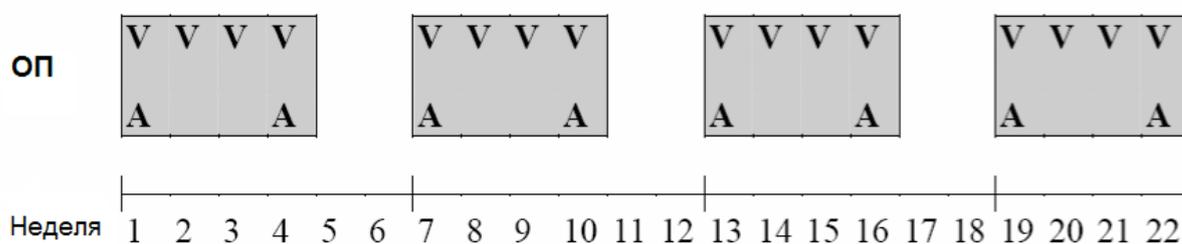


Рисунок 9. Терапия пациентов группы низкого риска (ОП – операция)

Таблица 12. Препараты, используемые в терапии группы низкого риска
(цикл VA)

Дни	Курс VA
1	Винкрестин 1,5 мг/м ² Актиномицин – D 1,5 мг/м ²
8	Винкрестин 1,5 мг/м ²
15	Винкрестин 1,5 мг/м ²
22	Винкрестин 1,5 мг/м ² Актиномицин – D 1,5 мг/м ²

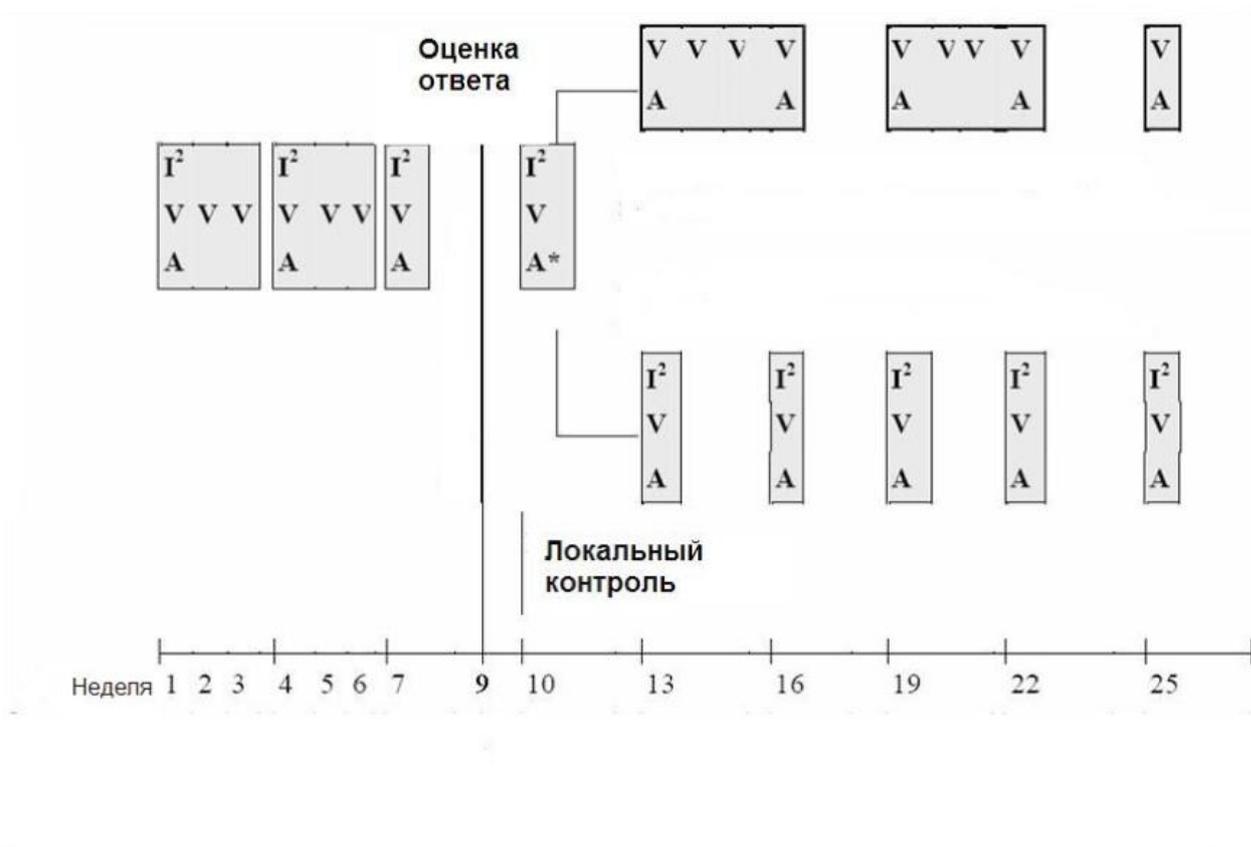


Рисунок 10. Терапия пациентов группы стандартного риска

Таблица 13. Препараты, используемые в терапии группы стандартного риска
(схема I2VA)

Дни	Курс I2VA
1	Ифосфамид 3000 мг/м ² Винкрестин 1,5 мг/м ² Актиномицин D 1,5 мг/м ²
2	Ифосфамид 3000 мг/м ²
8	Винкрестин 1,5 мг/м ² (1-2 курс)
15	Винкрестин 1,5 мг/м ² (1-2 курс)
22	Ифосфамид 3000 мг/м ² Винкрестин 1,5 мг/м ² Актиномицин D 1,5 мг/м ²

Таблица 14. Препараты, используемые в терапии группы стандартного риска
(схема VA2)

День	Курс VA2
1	Винкрестин 1,5 мг/м ² Актиномицин D 1,5 мг/м ²

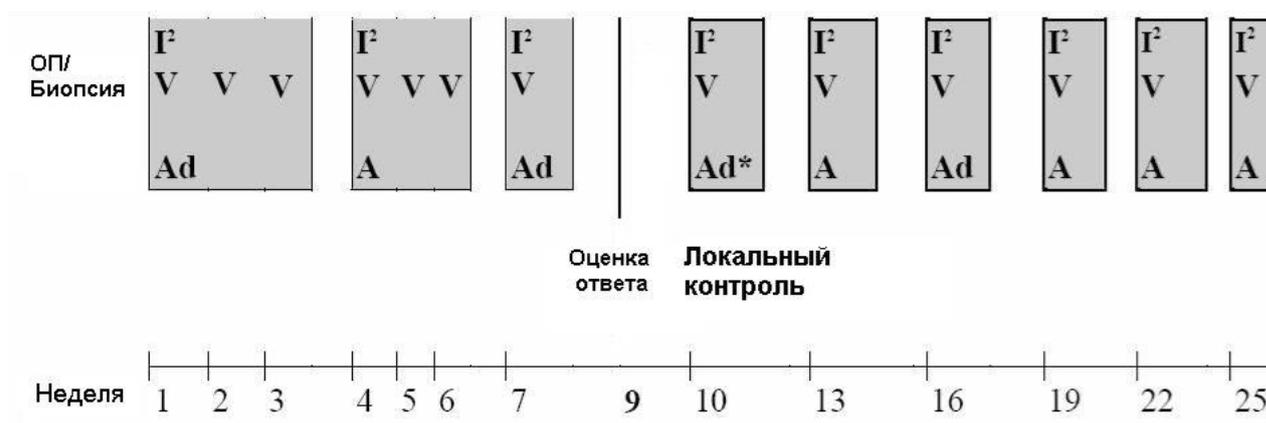


Рисунок 11. Терапия пациентов группы очень высокого риска

Таблица 15. Препараты, используемые в терапии группы высокого риска
(схема I2VA)

Дни	Курс I2VA
1	Ифосфамид 3000 мг/м ² Винкрестин 1,5 мг/м ² Актиномицин D 1,5 мг/м ²
2	Ифосфамид 3000 мг/м ²
8	Винкрестин 1,5 мг/м ² (2 курс)
15	Винкрестин 1,5 мг/м ² (2 курс)
22	Ифосфамид 3000 мг/м ² Винкрестин 1,5 мг/м ² Актиномицин D 1,5 мг/м ²

Таблица 16. Препараты, используемые в терапии группы высокого риска
(схема I2VAd)

Дни	Курс I2VAd
1	Ифосфамид 3000 мг/м ² Винкристин 1,5 мг/м ² Доксорубицин 2х 20 мг/м ²
2	Ифосфамид 3000 мг/м ² Доксорубицин 2х 20 мг/м ²
8	Винкристин 1,5 мг/м ² (1-2 курс)
15	Винкристин 1,5 мг/м ² (1-2 курс)
22	Ифосфамид 3000 мг/м ² Винкристин 1,5 мг/м ² Доксорубицин 2х 20 мг/м ²

Оценка результатов лечения. Критериями ответа на противоопухолевое лечение у больных с остеогенной саркомой являлись следующие:

Полная ремиссия:

- Макроскопически полное удаление первичной опухоли или:
- Макроскопически полное удаление первичной опухоли с метастазами, выявленными по данным компьютерной томограммы.

Прогрессирование:

- Увеличение размеров опухолевых проявлений на 20% от их минимальных размеров, достигнутых в процессе лечения.

Стабилизация болезни:

- Отсутствие роста опухоли и/или активной опухоли, а также отсутствие данных за появление новых очагов.

Частичная ремиссия:

- Сокращение размеров опухолевых очагов более чем, на 50%, при отсутствии новых.

Критериями ответа на противоопухолевое лечение пациентов с саркомой Юинга были следующие:

Полная ремиссия:

- Полная регрессия мягкотканного компонента опухоли, отсутствие или исчезновение отдаленных метастазов, положительная динамика в виде исчезновения периостальной реакции, уменьшение остеолитических очагов по данным рентгенологического, КТ и МРТ исследований.

Прогрессия заболевания:

- Увеличение опухоли более, чем на 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.

Частичный эффект:

- Редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом.

Стабилизация заболевания:

- Сокращение опухоли менее, чем на 50%, или увеличение не более, чем на 25% от первоначального объема опухолевого поражения.

Критерии ответа на противоопухолевое лечение рабдомиосарком представлены следующими характеристиками:

Полная ремиссия:

- Отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 недель после достижения полного эффекта.

Полный эффект:

- Отсутствие признаков опухолевого поражения по результатам лабораторных и инструментальных методов обследования.

Прогрессирование заболевания:

- Появление метастатических очагов и/или рост первичной опухоли более, чем на 25%.

Частичная ремиссия:

- Уменьшение всех измеряемых поражений более, чем на 50%, при отсутствии новых.

Критериями ответа на противоопухолевое лечение при опухоли Вилмса являлись представленные ниже:

Полная ремиссия:

- Отсутствие всех признаков опухолевого роста.

Частичная ремиссия:

- Уменьшение всех измеряемых поражений, по меньшей мере, на 30%, при отсутствии новых.

Стабилизация болезни:

- Отсутствие роста опухоли и/или активной опухоли, а также отсутствие данных за появление новых очагов.

Прогрессирование:

- Увеличение размеров опухолевых проявлений на 20% от их минимальных размеров, достигнутых в процессе лечения

Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов проводилась в системе Statistica Version 10 (StatSoft, USA). Все номинальные признаки представлены в виде средних значений (M) \pm стандартное отклонение; при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы доверительного интервала (25-й и 75-й процентиля). Сравнение частот проведено при помощи критерия χ^2 , различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для категориальных данных в исследовании был проведен ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) с использованием статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc», версия 12.2.1.0 [111]. Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывается площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve): при значении AUC 0,9-1,0 качество модели оценивалось как отличное, при 0,8-0,9 – как очень хорошее, при 0,7-0,8 – как хорошее, значения менее 0,7 трактовались как среднее качество модели.

Информативность созданного индекса CHRIP (pulm) была проверена по следующим формулам:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{истинно положительные (ИП)}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноотрицательные (ЛО)}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{истинно отрицательные (ИО)}}{\text{истинно отрицательные} + \text{ложноположительные (ЛП)}}$$

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{все}}$$

$$\text{Предсказательная ценность положительного результата} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛП}}$$

$$\text{Предсказательная ценность отрицательного результата} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}}$$

«Золотым» стандартом оценки индекса риска прогрессирования метастатического поражения в легких у детей с солидными опухолями стал показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). Истинно положительными результатами являлись случаи совпадения вероятности прогрессирования при использовании индекса CHRIP (pulm) и матрицы риска прогрессирования злокачественного процесса и факта самого прогрессирования опухоли в легких, истинно отрицательными – отрицательные тесты по индексу CHRIP (pulm) при наличии прогрессирования заболевания у больного ребенка. Ложноположительный результат (гипердиагностика) выставлялся при высокой вероятности прогрессирования по индексу CHRIP (pulm) и отсутствию фактического прогрессирования, ложноотрицательный (гиподиагностика) – при несовпадении отрицательного результата по индексу CHRIP (pulm) и прогрессированием болезни.

Априорные факторы, которые могли бы влиять на прогноз онкологического заболевания, были определены с помощью унивариантных моделей; далее все апостериорные переменные с уровнем $p < 0,1$ были изучены в мультивариантном анализе. Одно- и многофакторные модели были построены для детей с метастатическим поражением при наличии солидных опухолей легких и плевры.

Для каждого идентифицированного фактора были рассчитаны коэффициенты правдоподобия. Прогностические коэффициенты представляли собой логарифмированные коэффициенты правдоподобия:

$$\text{Прогностический коэффициент} = \log (\text{коэффициент правдоподобия}) \times 10$$

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера [1], при этом рассчитаны показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования:

- Общая выживаемость – промежуток времени от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного.
- Выживаемость без прогрессирования – промежуток времени от даты начала заболевания до даты констатации рецидива или до даты прогрессирования заболевания.

Логранговый критерий выявлял различия в параметрах выживаемости.

Методика комбинированного хирургического лечения метастатического поражения легких и плевры у детей. Для проведения ИХПЛ использовались противоопухолевые препараты мелфалан или цисплатин. Выбор цитостатиков был предложен на основании литературных данных, свидетельствующих об эффективности мелфалана и цисплатина при их использовании для ИХПЛ в экспериментальных моделях [6-8]. Начиная с 2016 г., доза химиопрепарата рассчитывалась по объему остаточного легкого после проведения метастазэктомии. Исходя из литературных данных известно, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии легкого составляет 60 мг при температуре раствора 37⁰С и 45 мг при температуре раствора 42⁰С [82, 52, 96]. Таким образом, принимая во внимание то, что максимальная доза для человека 70 кг составляет 50 мг, для

каждого ребенка мелфалан рассчитывался исходя из пропорции по конкретной массе тела по формуле:

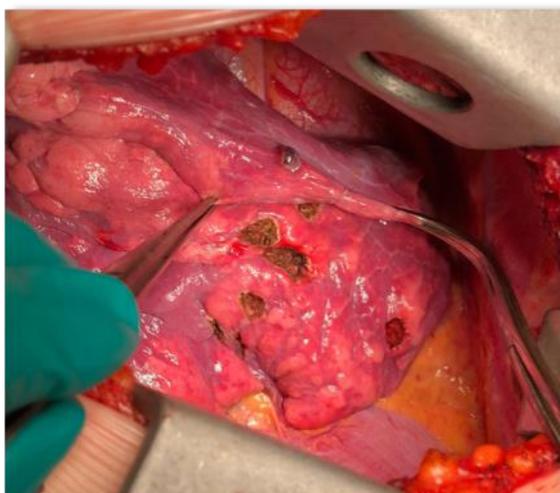
$$\text{доза мелфалана (мг)} = \frac{50 \times m}{70} \times 100$$

где m – масса тела ребенка

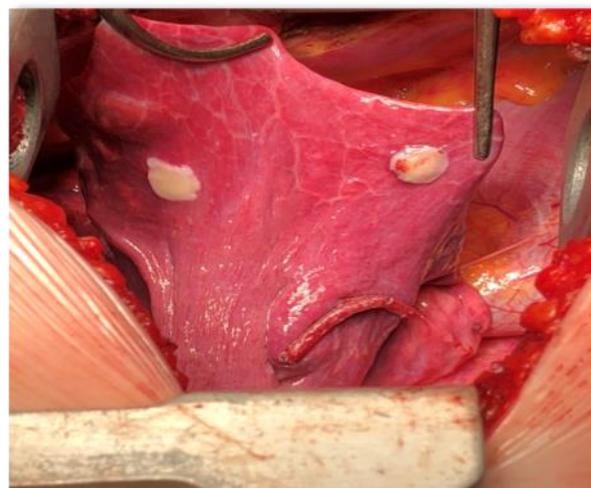
ИХПЛ с цисплатином проводилась только в условиях нормотермической (37°C) температуры перфузионного раствора. Для каждого ребенка доза цисплатина определялась из расчета 125 мг/м^2 поверхности тела пациента. Доза препарата составляла от 70 до 300 мг.

Начиная с 2016 г., доза цитостатиков рассчитывалась по КТ-волюметрии легкого из расчета $0,019 \text{ мг/см}^3$ для мелфалана и $0,081 \text{ мг/см}^3$ легкого для цисплатина с учетом объема его резекции.

Всем больным после торакотомии выполнялось удаление определяемых в паренхиме легкого метастатических очагов (рис. 12).



а)



б)

Рисунок 12. Интраоперационное фото. Метастазэктомия прецизионным способом (а) и аппаратная краевая резекция легкого (б)

В табл. 17 представлены сведения об объеме оперативного лечения с метастазэктомией. В 7 (20,5%) случаях она сочеталась с плеврэктомией,

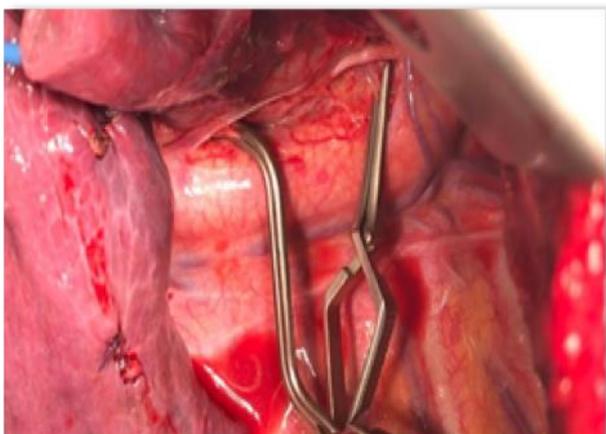
лобэктомией, резекцией перикарда или анатомической резекцией S1-3, 4 (11,8%) пациентам вмешательство дополнено фотодинамической терапией (интраоперационно).

Таблица 17. Объем оперативного вмешательства у детей (n=34)

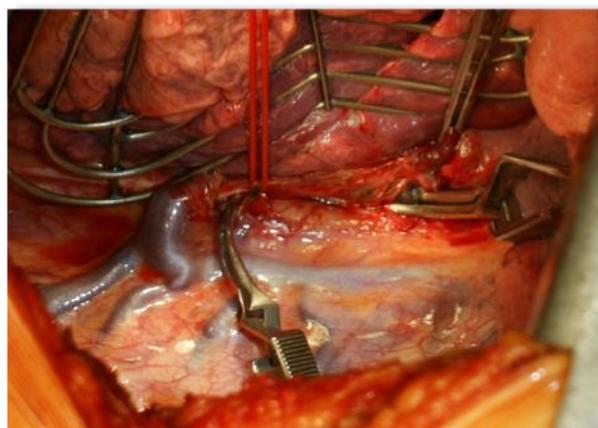
Объем резекции	Количество больных	
	Абс. число	%
Резекция перикарда	1	2,9
Плеврэктомия	4	11,8
Лобэктомия	1	2,9
Анатомическая резекция S1-2-3	1	2,9
Фотодинамическая терапия	4	11,8

Вторым этапом выполнялись срочные цито- и гистологическое исследования метастатических образований легкого. Только при наличии злокачественных клеток продолжался следующий этап в объеме ИХПЛ.

Затем производилась задняя медиастинотомия, выделение и временное пережатие на время перфузии доступных бронхиальных сосудов (рис. 13) и нижней легочной связки.



а)



б)

Рисунок 13. Интраоперационное фото. Этапы выделения и пережатия бронхиальных артерии (слева (а) и справа (б)).

После выполнения передней медиастинотомии и продольной перикардотомии производилось выделение устьев легочной артерии и обеих легочных вен (рис. 14, 15).

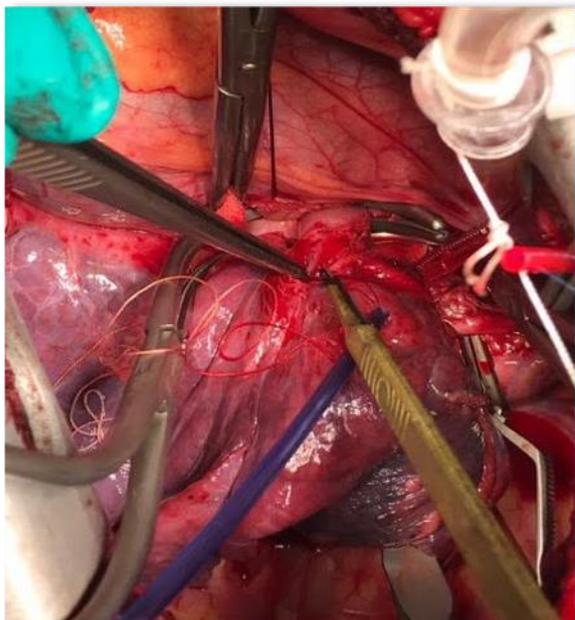


Рисунок 14. Интраоперационное фото. Вскрытие просвета легочной вены

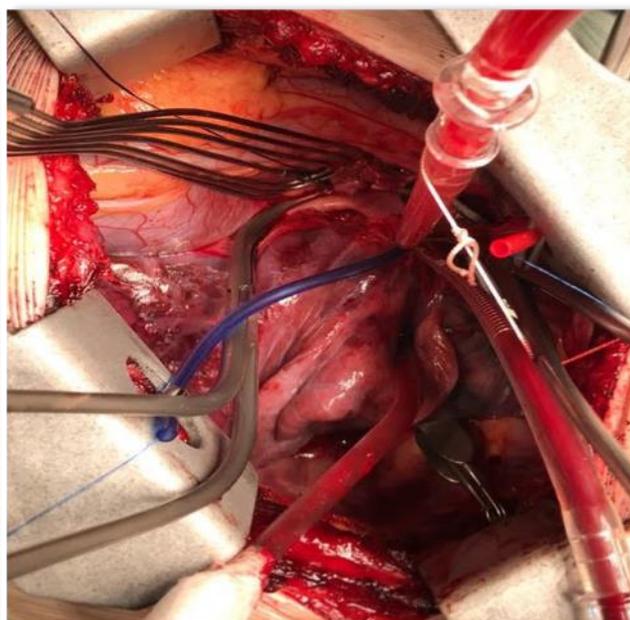


Рисунок 15. Интраоперационное фото. Этап установки канюль в просвет легочных сосудов

Далее 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 FR для артерии и изогнутая 8 FR для венозного русла.

После подготовки производилась сама изолированная перфузия легкого раствором мелфалана или цисплатина в течение 30 мин при температуре перфузата 37⁰С или 42⁰С (рис. 16). Температура перфузионного раствора контролировалась при помощи электронных термометров (Citizen, Япония), установленных в специальные порты в поливинилхлоридных магистралях на уровне входа и выхода из оксигенатора.

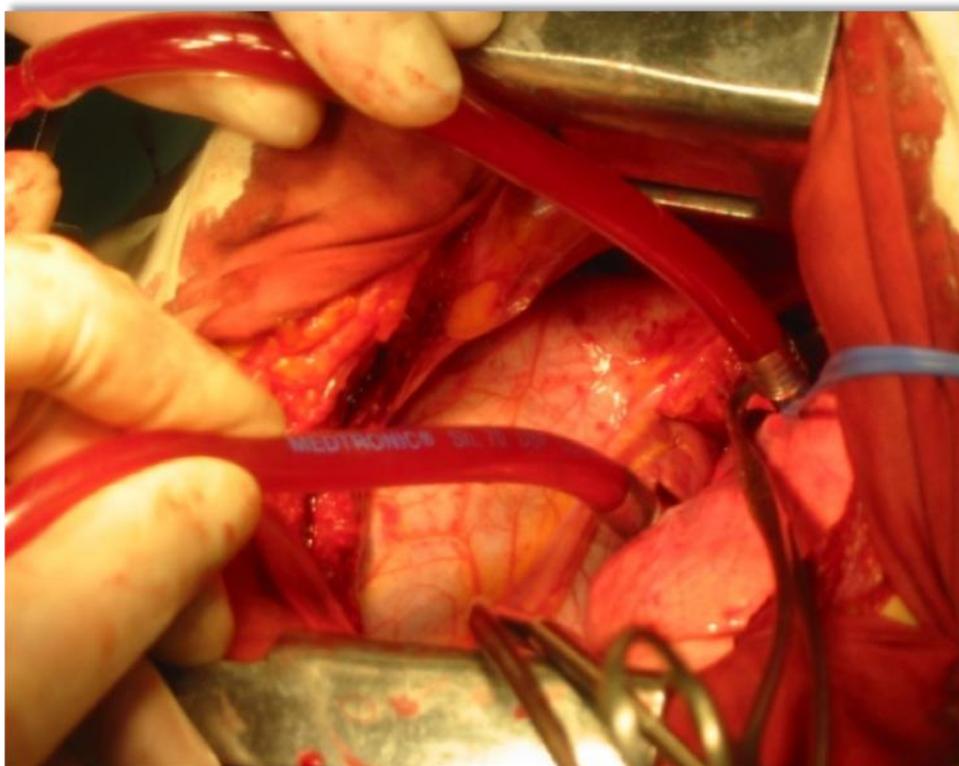


Рисунок 16. Этап выполнения химиоперфузии

В качестве перфузионной среды был использован физиологический раствор NaCl в объеме 1000 мл. Для осуществления перфузии применялось следующее оборудование: мембранный оксигенатор (*Avant Phisio D-903*, Didedco, Италия), центрифужный насос (аппарат для замещения желудочков сердца центрифужный «*Rotaflow*», MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), теплообменник (*Normo-/hypothermie*, Stockert instrumente, Германия), педиатрические канюли (прямая 6 FR, изогнутая 8 FR, MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), поливинилхлоридные магистрали диаметром $\frac{1}{4}$ Дюйма (Didedco, Италия). На рис. 17 представлен собранный перфузионный контур.



Рисунок 17. Собранный перфузионный контур

Мембранный оксигенатор был включен в перфузионный контур с целью создания гипероксии перфузируемого раствора. В мембранных оксигенаторах насыщение жидкости кислородом осуществлялось путем диффузии его через полупроницаемую мембрану. Использованный тип оксигенатора отвечал таким требованиям, как сравнительно небольшой первичный объем заполнения для снижения степени гемодилюции; оптимальная площадь мембран, позволяющая уменьшить контакт крови с инородной поверхностью; высокая газопроницаемость для кислорода и углекислого газа; биологическая и химическая совместимость с кровью; высокая механическая прочность и стойкость к химическим и физическим факторам, действующим на мембрану при ее эксплуатации. Использование при ИХПЛ мембранного оксигенатора позволило добиться суммирования противоопухолевых эффектов от высоких доз цитостатиков и гипероксии легочной ткани перфузируемого легкого.

В оксигенатор осуществлялась подача кислорода FiO_2 100% с объемной скоростью 180-220 мл/мин. Также для создания гипероксии в перфузируемом легком проводилась высокочастотная вентиляция легкого увлажненной кислородной смесью FiO_2 40%, $Peep$ +5 см H_2O с частотой от

50 до 100 вдохов в минуту (аппарат для высокочастотной вентиляции Chirana, Словакия). Объемная скорость ИХПЛ составила 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, ушиванием мест канюляции сосудов, включением легкого в кровообращение и введением протамина сульфата из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина с целью нейтрализации последнего.

Схема изолированной химиоперфузии правого легкого представлена на рис. 18.

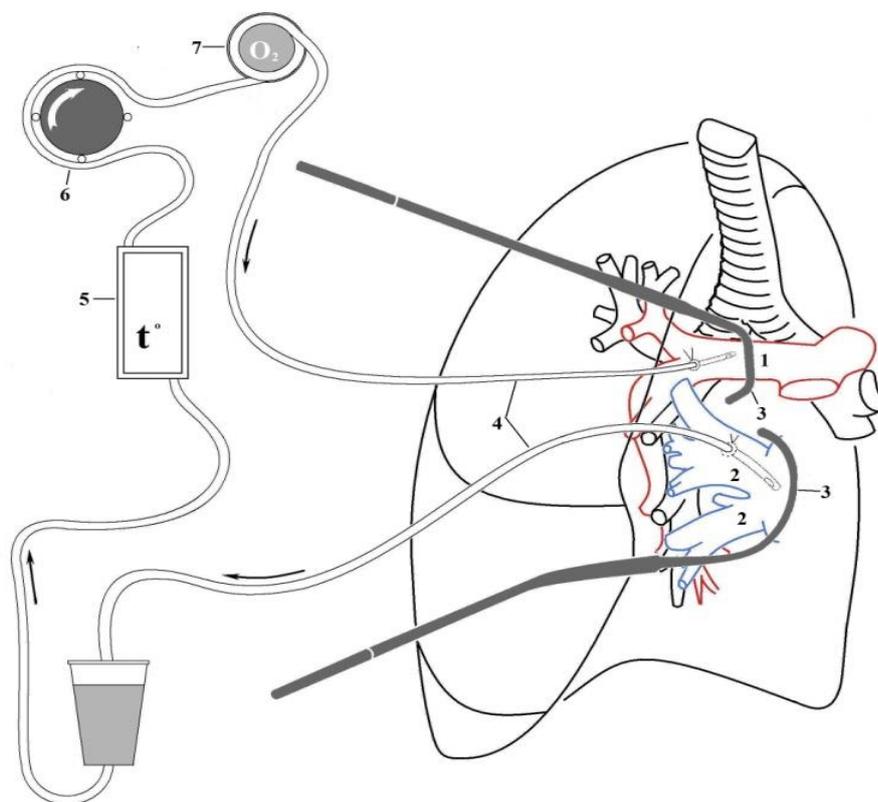


Рисунок 18. Схема изолированной химиоперфузии правого легкого

Условные обозначения:

1. Ствол правой легочной артерии
2. Стволы легочных вен
3. Зажимы для пережатия легочных стволов
4. Поливинилхлоридные магистрали
5. Теплообменник
6. Центрифужный насос
7. Оксигенатор

Процедура гипертермической химиоперфузии плевральной полости заключалась в следующем (рис. 19): после выполнения хирургического пособия пациенту устанавливались два плевральных дренажа (во II или в VI межреберье по среднелуничной линии и в VIII межреберье по задне-

подмышечной линии); торакотомная рана ушивалась наглухо; выполнялся поворот пациента на спину с уклоном на сторону операции; в собранный перфузионный контур вводился цисплатин в дозе 200 мг/м² и 3-4 литра физиологического раствора для заполнения всей плевральной полости; перфузат вводился в полость через дренаж, установленный в VIII межреберье по задне-подмышечной линии, а выводился через дренаж, установленный во II межреберье по среднеключичной линии. Скорость перфузии составляла 500-700 мл/мин при температуре на входе в плевральную полость 42,5° С и на выходе – 41, 5° С.

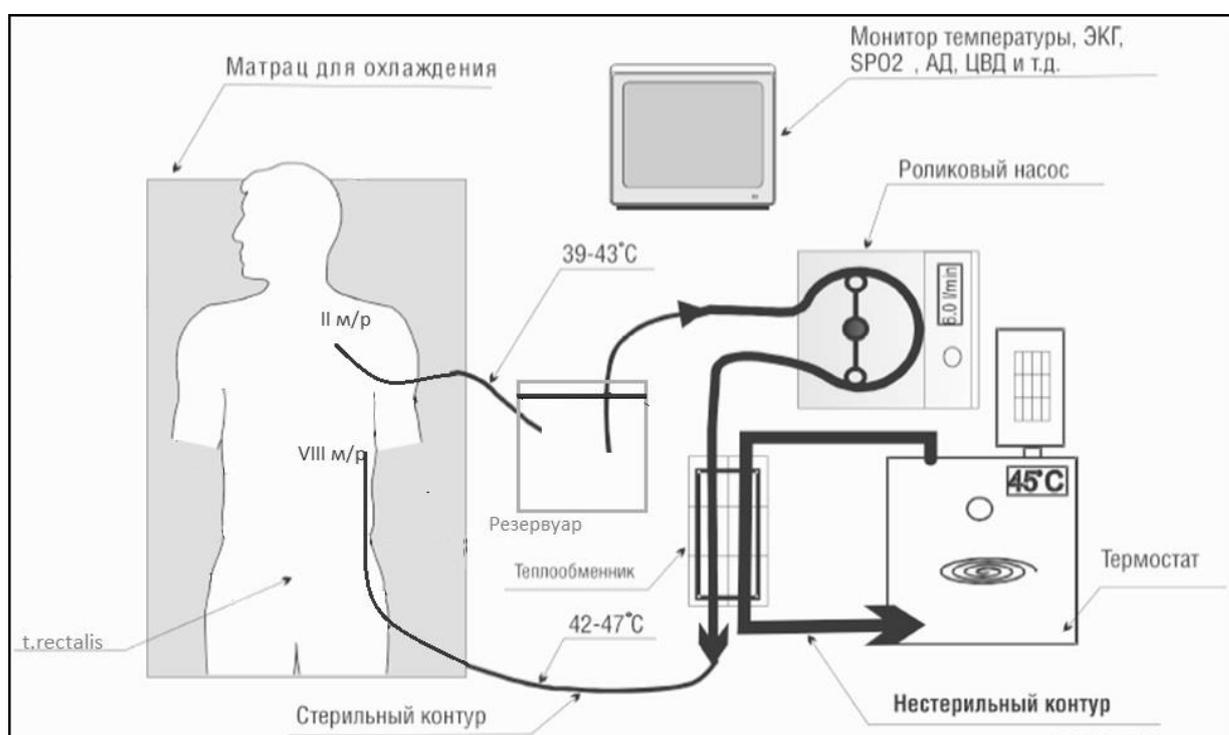


Рисунок 19. Схема гипертермической химиоперфузии плевральной полости

Мониторинг температуры проводился при помощи четырёх контактирующих с перфузатом цифровых термометров, расположенных на входе и на выходе из плевральной полости. Также измерялась ректальная и аурикулярная температура пациента. В ходе исследования повышения температуры тела выше 37,0° С не отмечалось. Температура перфузата колебалась в пределах 41,5° – 42,5° С. Продолжительность перфузии составляла 120 мин, в течение которых проводился непрерывный

мониторинг витальных функций, контроль температурного режима и соответствия притока перфузата оттоку из плевральной полости во избежание смещения средостения. Также мониторировалось внутриплевральное давление с целью опосредованного контроля за положением средостения. По истечении времени перфузии эвакуировался весь перфузат из плевральной полости, дренажи подсоединялись к системе контролируемого отрицательного давления.

После процедуры пациенты переводились в отделение реанимации для проведения интенсивной терапии, стабилизации состояния. Перевод на профильное отделение происходил на 1-5 сутки после операции. В послеоперационном периоде применялось лечение, включавшее кратковременную профилактическую антибактериальную терапию, терапию антикоагулянтами, коррекцию водно-электролитных нарушений, терапию, направленную на предотвращение развития отека легкого и симптоматическое лечение.

Длительность нахождения больного в стационаре после операции составляла от 12 до 60 дней. Всем пациентам в послеоперационном периоде помимо стандартного комплексного интенсивного лечения проводилась антиэметическая терапия, контроль выделительной функции почек, лабораторный и рентгенологический контроль.

Кроме того, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова впервые была проведена нормотермическая химиоперфузия легкого препаратом космеген (дактиномицин, актиномицин-Д) у ребенка с метастатическим вариантом опухоли Вилмса в дозе 500 мкг в течение 30 мин. Доза препарата рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{доза дактиномицина (мкг)} = 1,6 \times V$$

где V – остаточный объем легкого, измеренный по КТ (в нашем примере он был равен 310 см^3),

$$1,6 – \text{доза дактиномицина в мкг на см}^3$$

Уникальность этого случая заключается еще и в том, что одномоментно были проведены нормотермическая химиоперфузия легкого препаратом космеген и гипертермическая химиоперфузия плевральной полости препаратом цисплатин (150 мг) в течение 60 мин. В послеоперационном периоде осложнений не было. Девочка была выписана из стационара на 12-е сут с рекомендациями начать иммунотерапию дендритноклеточной вакциной.

Более подробно данный метод описывает клинический случай.

Клинический случай 1. Больная Ж., 5 лет, поступила в отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в июне 2016 г. Из анамнеза известно, что в марте 2014 г. у ребенка обнаружено новообразование правой почки. 07.04.14 г. выполнено оперативное лечение по месту жительства – туморнефруретерэктомия справа. Гистологическое заключение – нефробластома, бластемный вариант с проращением капсулы почки, сосудов, инвазией в жировую клетчатку; лимфатические узлы без метастазов.

В последующем по поводу нефробластомы справа, III стадии, получала лечение по протоколу SIOP 2003: суммарно проведено 28 нед (винкристин, космеген, доксорубицин). Лечебная программа завершена в декабре 2014 г. В мае 2015 г. при проведении профилактической рентгенографии органов грудной клетки выявлены множественные метастазы в легких, первично по данным КТ органов грудной клетки не определявшиеся. Родители самостоятельно обратились в зарубежную клинику, где было проведено 4 цикла химиотерапии (циклофосфамид, этопозид, карбоплатин, винкристин, доксорубицин), лучевая терапия на оба легких в СОД 15 Гр, высокодозная полихимиотерапия (мелфалан, карбоплатин, этопозид) с аутотрансплантацией костного мозга. В мае 2016 г. на контрольной КТ органов грудной клетки отмечено прогрессирование злокачественного процесса в легких (рис. 20-22).

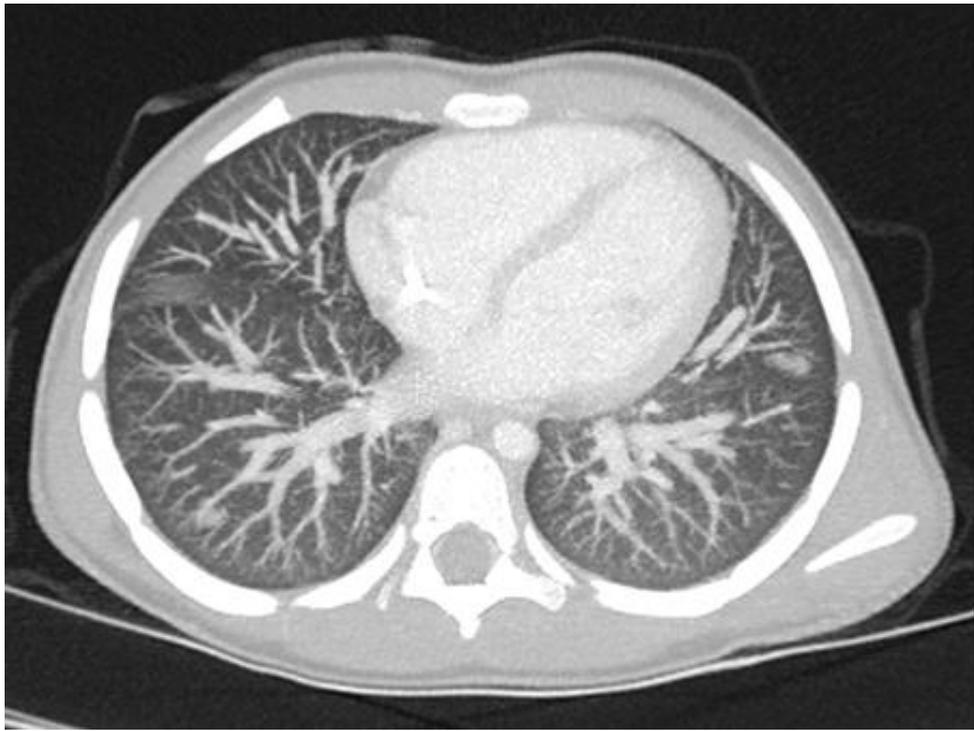


Рисунок 20. Компьютерная томография органов грудной клетки.
Метастатическое поражение легких

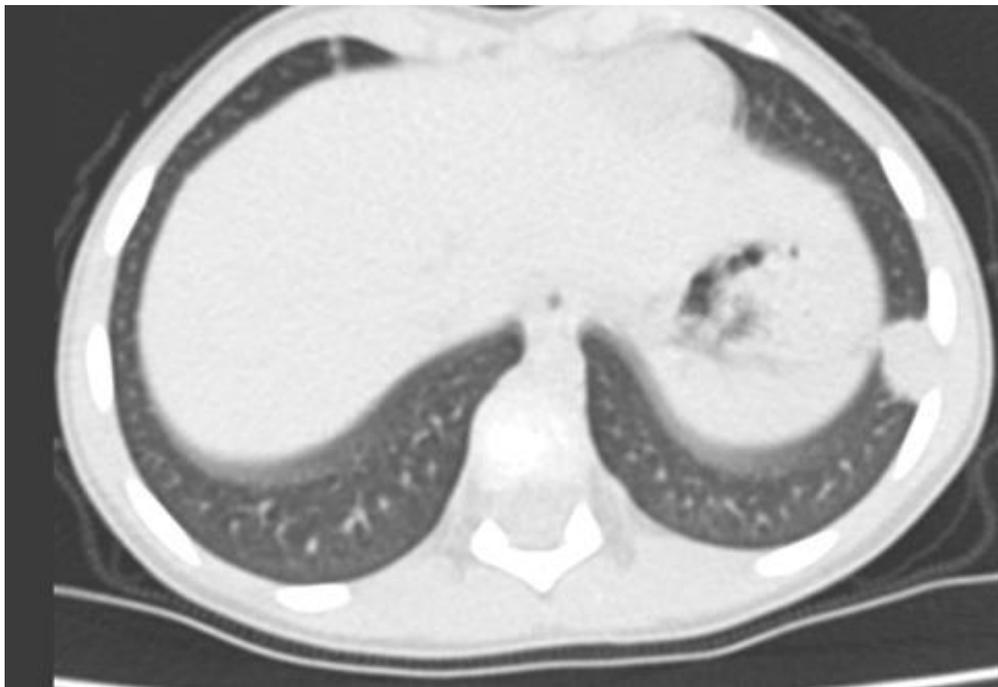


Рисунок 21. Компьютерная томография органов грудной клетки.
Метастаз в нижней доле правого легкого



Рисунок 22. Компьютерная томография органов грудной клетки.

Метастатическое поражение обоих легких

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова 07.06.16 г. выполнена торакотомия слева. Интраоперационно при ревизии в нижней доле левого легкого обнаружено два рядом расположенных образования 20x35 мм и субплевральный очаг 3 мм. Выполнена краевая резекция легкого с образованиями. При дальнейшей ревизии в VI сегменте выявлен центрально расположенный узел до 1 см в диаметре, по поводу чего выполнена анатомическая резекция VI сегмента. При ревизии купола диафрагмы на париетальной плевре обнаружено 3 узловых образования от 3 до 5 мм в диаметре. Произведена частичная плеврэктомия в области данных образований. При срочном гистологическом исследовании образований купола диафрагмы выявлено метастатическое поражение плевры при опухоли Вилмса. После выключения легкого из кровообращения и канюлирования сосудов выполнена нормотермическая химиоперфузия легкого препаратом космеген в дозе 500 мкг в течение 30 минут. Учитывая распространение опухолевого процесса по париетальной плевре, произведена гипертермическая химиоперфузия плевральной полости препаратом

цисплатин (150 мг) в течение 60 мин. Послеоперационный период протекал гладко. Девочка получала антибактериальную терапию и кортикостероиды с противоотечной целью. На 2-е сутки переведена из ОРИТ. Из стационара выписана на 12-е сутки. Начата иммунотерапия дендритноклеточной вакциной.

Через 2 мес выполнена торакотомия справа, удаление 3 патологических очагов из правого легкого. По результатам срочного гистологического исследования опухолевой ткани в удаленных участках не обнаружено, решено химиоперфузию правого лёгкого не выполнять.

Ретроспективное ранжирование в группу риска по прогрессированию показало, что девочка отнесена в группу высокого риска прогрессирования в легких, индекс CHRIP составил 18 ед (длительность периода без онкологического события ≤ 23 мес (+7 ед), размер метастаза > 15 мм (+6 ед), количество > 6 (+4 ед) и билатеральное поражение (+2 ед)).

Девочка погибла от прогрессирования метастатического поражения в легких через 6 мес после оперативного лечения. Причина смерти – сердечно-легочная недостаточность на фоне прогрессирования основного заболевания в легких.

Глава 3.

Результаты лечения детей при использовании комбинированного подхода терапии метастазов солидных опухолей в легкие и плевру

3.1 Непосредственные результаты лечения детей с применением ИХПЛ и ИХПП

С 2008 по 2018 гг. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось лечение 34 пациентам до 18 лет с метастатическими формами солидных злокачественных заболеваний, для которых была использована методика изолированной химиоперфузии легкого/плевры в дополнение к метастазэктомии (n=50). Было выполнено 39 изолированных химиоперфузий легкого и 11 изолированных химиоперфузий плевральных полостей. Девяти пациентам (20%) осуществлена билатеральная перфузия с интервалом от 1,5 до 31 мес.

Средняя длительность хирургических вмешательств составила 270 ± 90 мин (от 120 до 520 мин). Количество удаленных очагов – от 1 до 56 (среднее значение 9). Среднее количество кровопотери 300 ± 200 мл (от 150 до 1000 мл). Летальных исходов во время операций и в постоперационном периоде не было.

Частота возникновения осложнений представлена в табл. 18.

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

Таблица 18. Осложнения в раннем периоде после ИХПЛ/ИХПП

Осложнения	Цисплатин, космеген (%)	Мелфалан (%)	Всего (%)
Тошнота, рвота	-	-	-
Кровотечения	-	-	-
Отек легкого	7 (21,9)	1 (12,5)	8 (16)
• Без ДН, выявлен рентгенологически	1 (3,1)	-	1 (2)
• ДН 1 степени	1 (3,1)	-	1 (2)
• ДН 2 степени	3 (9,4)	1 (12,5)	4 (8)
• ДН 3 степени	2 (6,3)	-	2 (4)
Пневмония	7 (21,9)	-	7 (14)
Пневмоторакс	3 (3,1)	3 (37,5)	6 (12)
Гидроторакс	3 (3,1)	1 (12,5)	4 (8)

У 8 (16%) больных в послеоперационном периоде после ИХПЛ/ИХПП возник постперфузионный интерстициальный отек легкого (рис. 20) (у 7 детей или 21,9% после химиоперфузии с цисплатином и одного пациента или 12,5% после химиоперфузии с мелфаланом).



Рисунок 23. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки мальчика П., 11 лет, через сутки после ИХПЛ

У 1/5 части пациентов (n=7) в раннем послеоперационном периоде после ИХПЛ/ИХПП с препаратом платины диагностирована пневмония. По 3

случая пневмоторакса было зарегистрировано после использования цисплатина и мелфалана (3,1% и 37,5% соответственно). Гидроторакс был выявлен в 3 (3,1%) наблюдениях после ИХПЛ с цисплатином и в одном (12,5%) – после мелфалана (табл. 18).

3.2. Отдаленные результаты лечения детей с применением ИХПЛ и ИХПП

Средний период наблюдения за больными составил 45 мес. Медиана общей выживаемости – 38 мес. Трехлетняя ОВ – $65,5 \pm 9,4\%$. На рис. 24 и 25 представлены графики общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования соответственно.

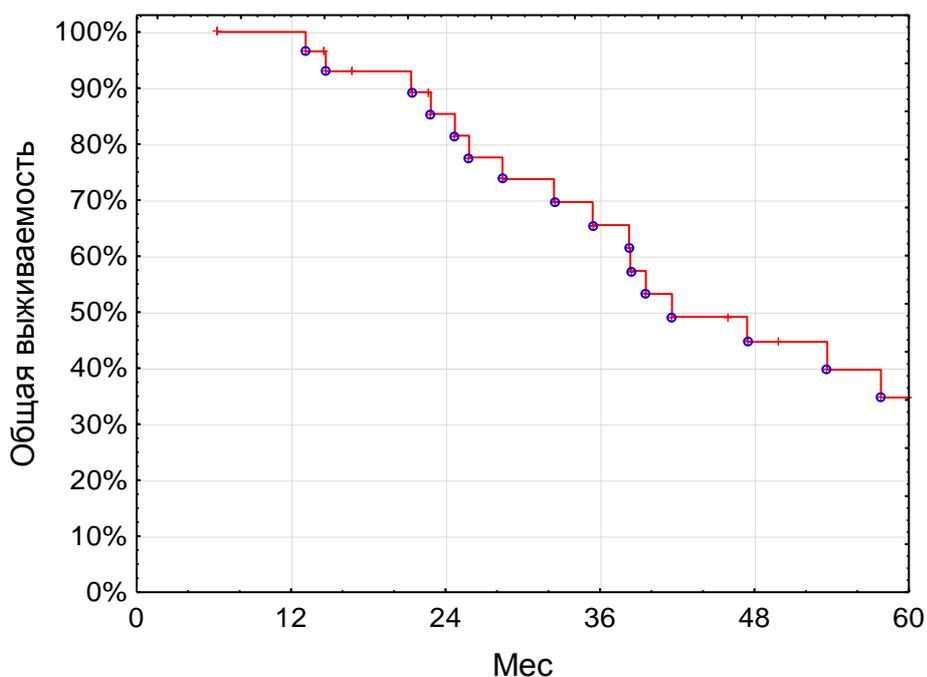


Рисунок 24. Общая выживаемость пациентов при использовании комбинированного подхода терапии метастазов солидных опухолей в легкие и плевру

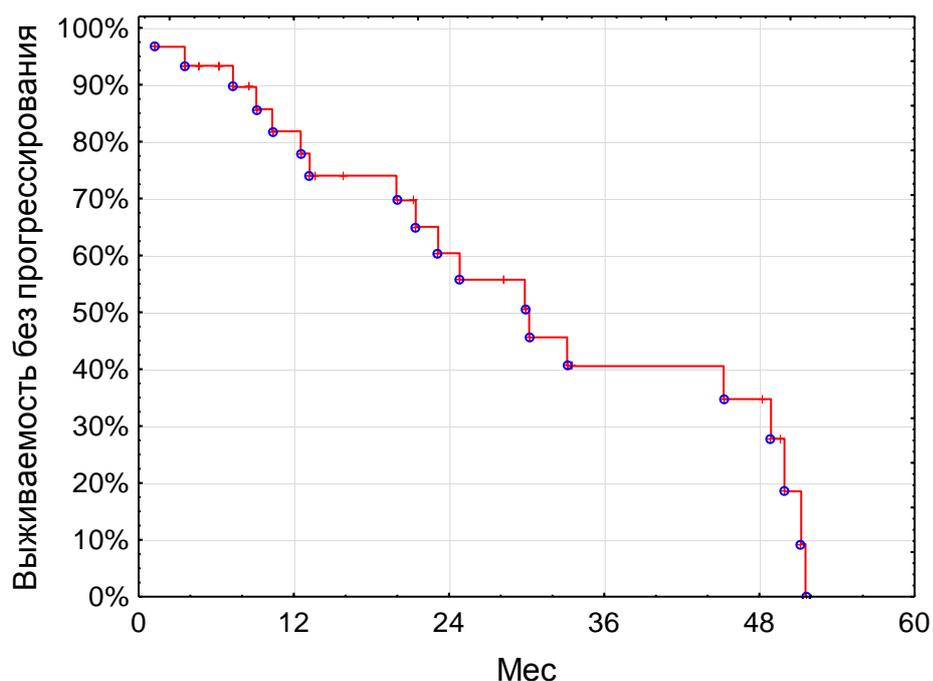


Рисунок 25. Выживаемость без прогрессирования при использовании комбинированного подхода терапии метастазов солидных опухолей в легкие и плевру

Анализируя полученные показатели выживаемости больных выявлено, что средний период до прогрессирования составил 24 мес (от 1,3 до 51 мес). Медиана до прогрессирования – 21 мес. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в нашей общей когорте составила $40,5 \pm 10,5\%$.

Средний период до прогрессирования (по легким) был 23 ± 14 мес, медиана – 21 мес.

Общая 3-х летняя выживаемость у пациентов, которым проводилась химиоперфузия легких, составила $64,4 \pm 9,1\%$ (рис. 26).

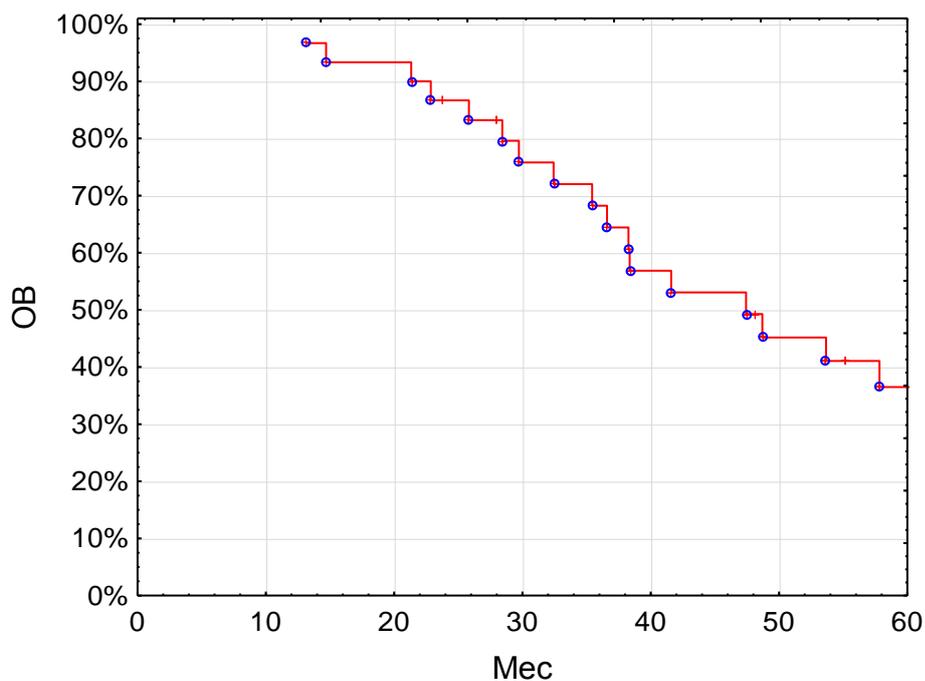


Рисунок 26. Общая выживаемость пациентов после комбинированного лечения с использованием ИХПЛ

ВБП составила $37,3 \pm 9,3\%$ (рис. 27).

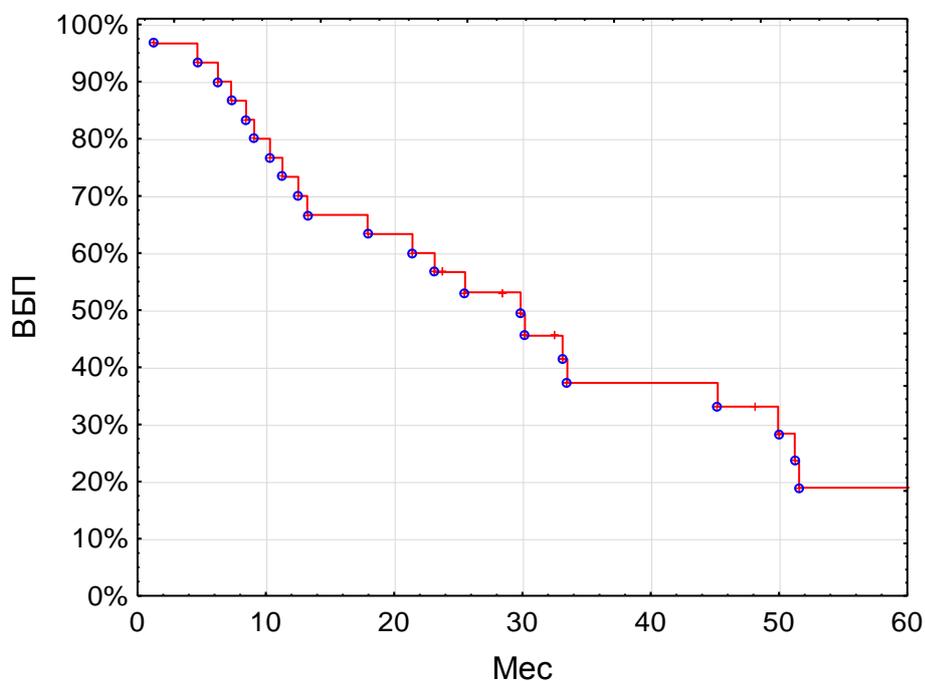


Рисунок 27. Выживаемость без прогрессирования после комбинированного лечения с использованием ИХПЛ

У детей с вторичным поражением плевры 3-х летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования при комбинации системной терапии с методикой локального лечения (ИХПП) составили $70\pm 14,5\%$ и $48\pm 16,4\%$ соответственно (рис. 28 и 29).

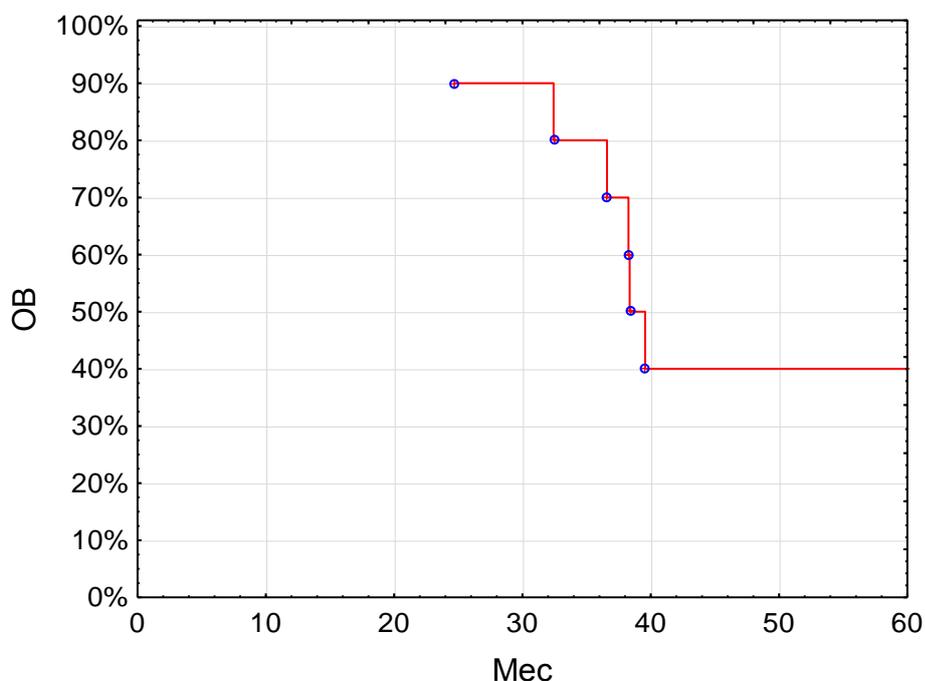


Рисунок 28. Общая выживаемость пациентов после комбинированного лечения с использованием гипертермической химиоперфузии плевральной полости

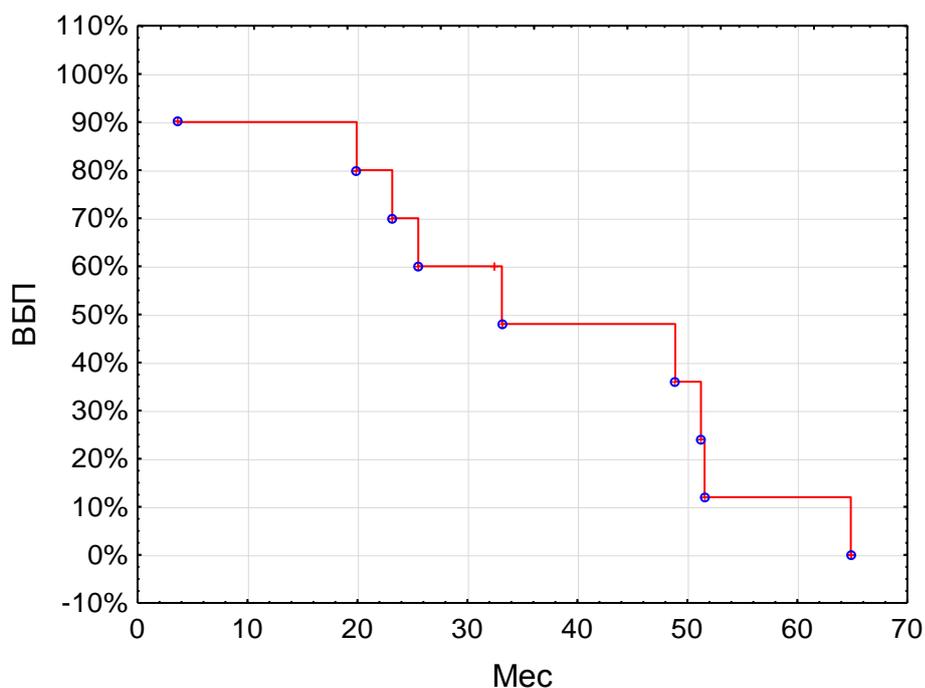


Рисунок 29. Выживаемость без прогрессирования после комбинированного лечения с использованием гипертермической химиоперфузии плевральной полости

Клинический случай 2. У больной А., 13 лет, в сентябре 2006 г. через 8 месяцев после травмы правой большеберцовой кости был верифицирован диагноз «Остеогенная саркома проксимального метафиза правой большеберцовой кости» (рис. 30).

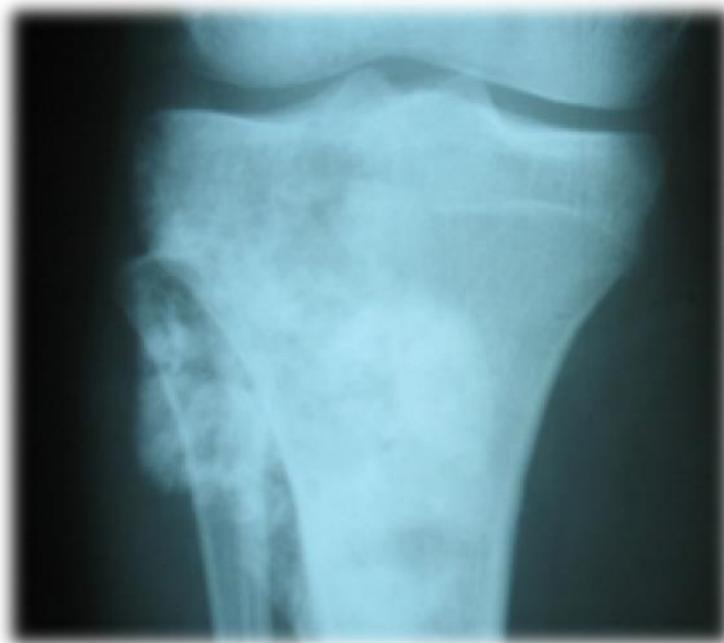


Рисунок 30. Рентгенограмма правого коленного сустава в прямой проекции.
Остеогенная саркома правой большеберцовой кости

В период с сентября 2006 по январь 2007 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова пациентка получила 5 циклов химиотерапии по схеме цисплатин (164 мг) и доксорубицин (123 мг). В марте 2007 г. в онкологическом центре г. Москва пациентке была выполнена резекция проксимального отдела правой большеберцовой кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава. В августе 2007 г. в связи с появлением периэндопротезной инфекции эндопротез был удален, вместо него установлен спейсер из костного цемента с тобрамицином. В марте 2008 г. спейсер удалён и выполнено реэндопротезирование коленного сустава.

В мае 2008 г. диагностирован местный рецидив заболевания. При компьютерной томографии органов груди в июне 2008 г. в легких выявлены множественные очаги с участками обызвествления (рис. 31). В августе 2008 г. выполнена экзартикуляция правой нижней конечности в тазобедренном суставе.

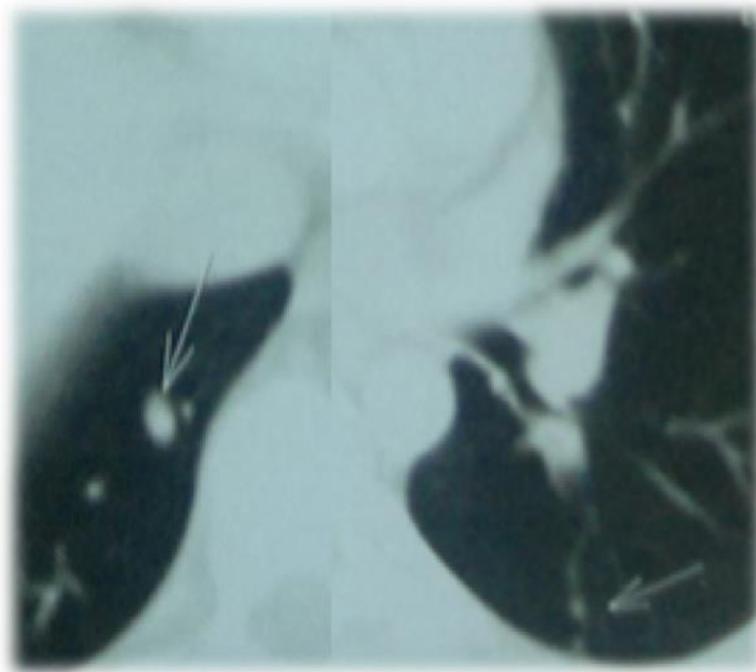


Рисунок 31. Компьютерная томограмма. Очаговое поражение обоих легких (стрелки)

На фоне проведенных 2 циклов химиотерапии по схеме цисплатин и доксорубицин в октябре 2008 г. была достигнута стабилизация метастатических изменений в легких, сопровождавшаяся увеличением размеров очага в левой подвздошной кости.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова 03.03.2009 г. выполнена метастазэктомия из правого легкого в сочетании с изолированной гипертермической перфузией легкого цисплатином (100 мг). После боковой миниторакотомии справа в V межреберье в ткани легкого были выявлены множественные метастатические очаги от 2 мм до 12 мм в диаметре с бугристой поверхностью каменной плотности. Выполнено временное пережатие бронхиальных сосудов, мобилизация легочной артерии, перикардотомия, наложение кисетных швов на переднюю поверхность ствола правой легочной артерии и верхней легочной вены с канюляцией последних после выключения правого легкого из кровообращения. Произведена изолированная гипертермическая (42°C) перфузия правого

легкого раствором цисплатина 100 мг в 1000 мл перфузионного раствора (изотонический раствор хлорида натрия) со скоростью 220 мл/мин в течение 30 мин с последующей перфузией легкого 2000 мл изотонического раствора хлорида натрия. После ушивания мест канюляции сосудов кровообращение в легком было восстановлено. Выполнено удаление 42 метастатических очагов (12 очагов из верхней доли, 7 из средней, 23 из нижней) с последующим ушиванием дефектов лёгочной паренхимы возвратно-обвивными швами викрил 3/0 на атравматичной игле.

На 2-е сутки течение послеоперационного периода осложнилось развитием постперфузионного отека лёгкого, сопровождающегося явлениями дыхательной недостаточности легкой степени тяжести. На обзорных рентгенограммах картина постперфузионного отёка лёгкого характеризовалась появлением сливающихся инфильтратов и участков безвоздушной легочной ткани, занимающей более 50% легочного поля. Явления постперфузионного отёка лёгкого купированы при помощи консервативных мероприятий в течение 2-х суток. Больная была выписана на 27-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

С марта по май 2009 г. пациентке проведено 2 цикла ПХТ по схеме доцетаксел (126 мг) и гемцитабин (1134 мг), на фоне которых отмечалось увеличение размеров очагов в левом легком на 2-3 мм и отсутствие очагов поражения в правом (перфузированном) лёгком.

Учитывая развитие постперфузионного отёка легкого в послеоперационном периоде после выполнения гипертермической химиопрефузии правого легкого раствором цисплатина, в мае 2009 г. было принято решение о выполнении операции на левом легком в нормотермическом (37°C) варианте. После боковой миниторакотомии слева в V межреберье в ткани легкого было выявлено 28 метастатических узлов каменистой плотности с бугристой поверхностью размерами от 4 мм до 15 мм в диаметре. По аналогичной методике произведена изолированная нормотермическая (37°C) перфузия левого легкого раствором цисплатин 100

мл в 1000 мл перфузионного раствора (NaCl 0,9%) со скоростью 220 мл/мин в течение 30 мин с последующей перфузией лёгкого 2000 мл изотонического раствора хлорида натрия. После деканюляции и ушивания мест канюляции сосудов легкое включено в кровообращение. Произведено удаление 12 метастатических узлов из верхней доли легкого и 16 метастатических узлов из нижней доли легкого. Дефекты лёгочной паренхимы ушиты возвратно-обвивными швами. Послеоперационное течение без осложнений, дренажи удалены на 5-е сутки. Больная выписана на 10-е сутки после оперативного вмешательства.

С июля 2009 по август 2009 г. на фоне цикла доцетаксел и гемцитабин была достигнута стабилизация. При КТ груди от 22.12.2009 г. выявлен метастатический очаг в нижней легочной связке (рис. 32). В феврале 2010 г. была выполнена реторакотомия справа, удаление метастатического очага из нижней лёгочной связки правого легкого.

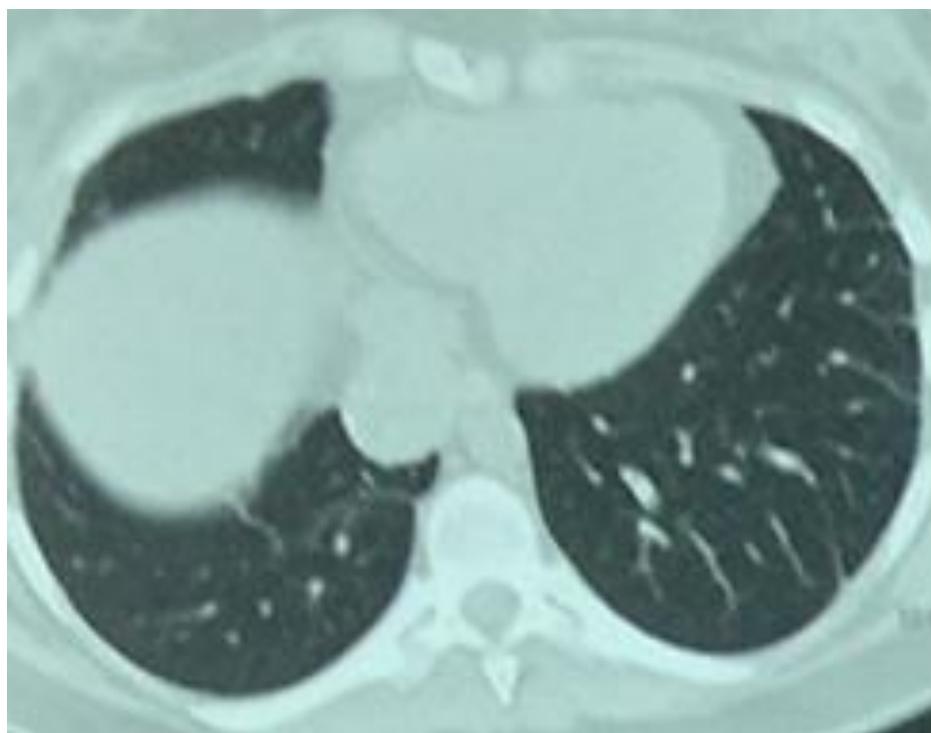


Рисунок 32. КТ груди. Очаг в области нижней легочной связки

В ноябре 2010 г. выполнена резекция левой подвздошной кости, головки и шейки левой бедренной кости с одномоментным эндопротезированием индивидуальным протезом. По данным обследования в феврале 2015 г. (через 72 мес после ИХПЛ справа и через 68 мес после ИХПЛ слева) признаков рецидива заболевания и метастатических очагов в легких и других областях не выявлено (рис. 33). В 2018 г. в возрасте 26 лет больная была обследована: признаков злокачественного заболевания не обнаружено.



Рисунок 33. КТ томография органов грудной клетки от сентября 2018 г.

Очаговых изменений нет

Ретроспективно проведено ранжирование пациентки в группу риска прогрессирования согласно индексу CHRIP (pulm). Были выявлены следующие независимые факторы: размер метастаза > 15 мм (+6 ед), количество метастазов > 6 (+4 ед), билатеральное поражение легких (+2 ед). Сумма оказалась равной 12 ед. Таким образом, девочка ранжирована в среднюю группу риска прогрессирования в легких. Выбранная тактика

лечения с проведением удаления очага в нижней легочной связке, повторное реэндопротезирование была правильной, что доказывает длительный период жизни пациентки – 12 лет с момента установления диагноза.

Таким образом, изолированная химиоперфузия легкого/плевры является безопасным, толерабельным методом лечения с минимальными профилем токсичности локального воздействия химиопрепарата (в том числе и дактиномицина) и послеоперационными осложнениями. Показатели выживаемости при использовании данной методики достаточно высоки для данной категории больных и превышают 60%.

Глава 4.

Анализ факторов прогноза эффективности комбинированного лечения с использованием ИХПЛ и ИХПП в сочетании с метастазэктомией

Статистическому анализу подверглись основные факторы, способные повлиять на прогноз течения заболевания детей.

4.1. Анализ факторов прогноза эффективности комбинированного лечения с использованием ИХПЛ

Статистическому анализу подверглись 15 факторов, характеризующих больного ребенка (пол, возраст), болезнь (нозологическая структура опухоли, локализация первичной опухоли (центральная, периферическая), IV стадия заболевания за счет метастатического поражения легких, наличие лимфо- и гематогенных метастазов, инвазия сосудисто-нервного пучка, количество метастазов в легкие, одно- и двусторонность пульмонального вовлечения, наибольший размер легочного метастаза, длительность периода без онкологического события (рецидив, прогрессирование)) и лечебный процесс (терапевтический патоморфоз первично локализованной опухоли, объем резекции легочных метастазов).

4.1.1. Однофакторный анализ

Все категориальные переменные были кодированы бинарно. При нескольких значениях категориальных и числовых векторов проводился ROC анализ с целью выявления порогового значения детерминанты, приводящей к отрицательным изменениям результативного признака (табл. 19). Пороговым значением для возраста стал возраст старше 15 лет ($p=0,6710$), для количества метастазов – значение > 6 ($p=0,0199$), для размера метастаза – значение > 15 мм ($p=0,5456$), для длительности периода без онкологического события – ≤ 23 мес ($p=<0,0001$) и, наконец, для объема резекции – R1/2 ($p=0,0017$) (табл. 19).

Таблица 19. ROC анализ для выявления порогового значения категориальных и числовых переменных, влияющих на риск прогрессирования злокачественного процесса в легких, с целью их бинарного кодирования

Признак	AUC	95% доверительный интервал	p
Возраст > 15 лет	0,557	0,365-0,737	0,6710
Количество метастазов > 6	0,741	0,550-0,883	0,0199
Максимальный размер метастаза > 15 мм	0,574	0,381-0,752	0,5456
Длительность периода без онкологического события ≤ 23 мес	0,852	0,675-0,955	<0,0001
Объем резекции R1/2	0,659	0,464-0,821	0,0017

Значимыми факторами в унивариантном анализе, снижающими показатели ОВ, оказались IV стадия заболевания на момент первичной диагностики заболевания с метастатическим поражением легких ($p=0,0123$), количество метастазов более 6 ($p=0,00807$) и длительность периода без онкологического события (рецидива, прогрессирования) 23 мес и менее ($p=0,00204$). Показатель ВБП существенно был ниже при количестве метастазов более 6 ($p=0,04182$), двусторонней локализации вторичных пульмональных очагов ($p=0,00714$), размере метастаза более 15 мм ($p=0,03465$) и нерадикальной резекции первичной опухоли (R1/2) ($p=0,00682$) (табл. 20).

Таблица 20. Унивариантный анализ независимых факторов

Переменные		ОВ (%)	p	ВВП (%)	p
Пол	Мальчики	64,8±11,8	0,53721	37,5±12,1	0,58419
	Девочки	72,7±13,4		36,4±14,5	
Возраст	≤ 15 лет	63,8±11	0,77350	33±10,8	0,54913
	> 15 лет	77,1±14,4		45±17,4	
Нозология	Остеогенная саркома	62,7±11,3	0,50016	23,1±10,8	0,08222
	Саркома Юинга	83,3±15,2		66,7±19,2	
Локализация первичной опухоли	Периферическая	66,3±10,5	0,97211	38,1±11	0,95026
	Центральная	62,5±17,1		37,5±17,1	
IV стадия (pTm) в дебюте	Нет	92,3±7,3	0,0123	27,7±13,1	0,9164
	Да	50,7±12,5		44,8±12,6	
Инвазия сосудисто-нервного пучка	Нет	72,2±10,7	0,30909	40,9±11,5	0,38991
	Да	51,9±17,6		14,8±13,3	
Количество метастазов	Менее 6	92,3±7,4	0,00807	59,3±14,3	0,04182
	Более 6	44,6±12,4		22,1±10,5	
Локализация легочного поражения	Одностороннее	75±21,7	0,05494	75±21,7	0,00714
	Двустороннее	57,6±10,2		29,5±10	
Размер метастаза	≤ 15 мм	66,9±11,1	0,10064	49,8±12	0,03465
	> 15 мм	60,6±15,4		13,6±11,7	
Длительность периода без онкологического события	≤ 23 мес	54,5±10,8	0,00204	28,4±10	0,11669
	> 23 мес	75±21,7		66,7±19,2	
Объем резекции	R0	76,1±9,4	0,28746	48,8±11	0,00682
	R1/2	28,6±17,1		0	

4.1.1.1 Анализ выживаемости в зависимости от наличия метастазов в легких при первичной диагностике заболевания

При анализе выживаемости в зависимости от наличия метастазов в легких при первичной диагностике заболевания выявлено, что 3-х общая выживаемость у больных с инициально IV стадией заболевания составила $50,7 \pm 12,5\%$, при появлении метастатического поражения в процессе лечения или наблюдения – $50,7 \pm 12,5\%$ ($p=0,0123$) (рис. 34).

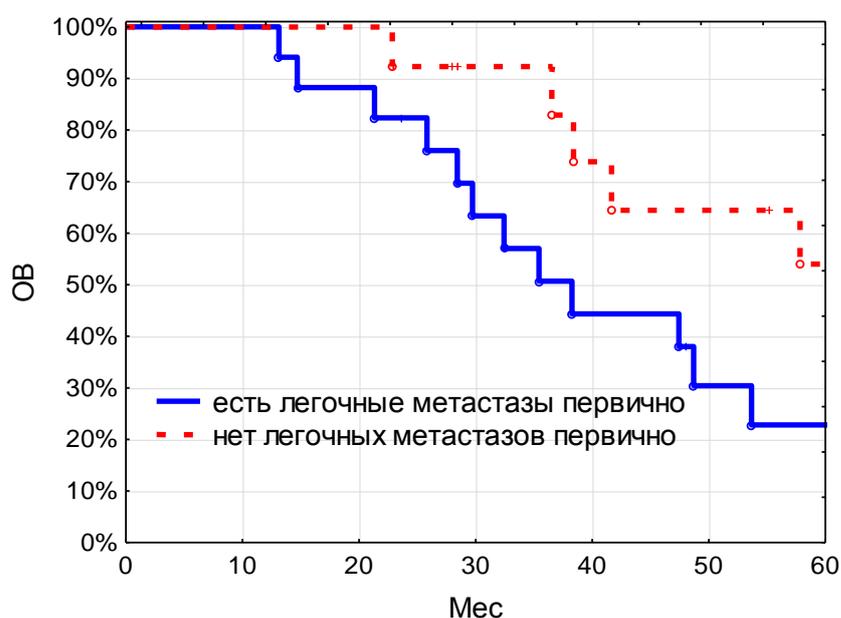


Рисунок 34. Общая выживаемость пациентов в зависимости от наличия инициального поражения легких ($\chi^2=2,5035$; $p=0,012$)

При этом не выявлено значимых различий ($p=0,9164$) в выживаемости без прогрессирования в легких между анализируемыми категориями. ВБП при IV стадии в дебюте была равна $44,8 \pm 12,6\%$, при возникновении вторичного легочного поражения на фоне лечения – $27,7 \pm 13,1\%$ (рис. 35).

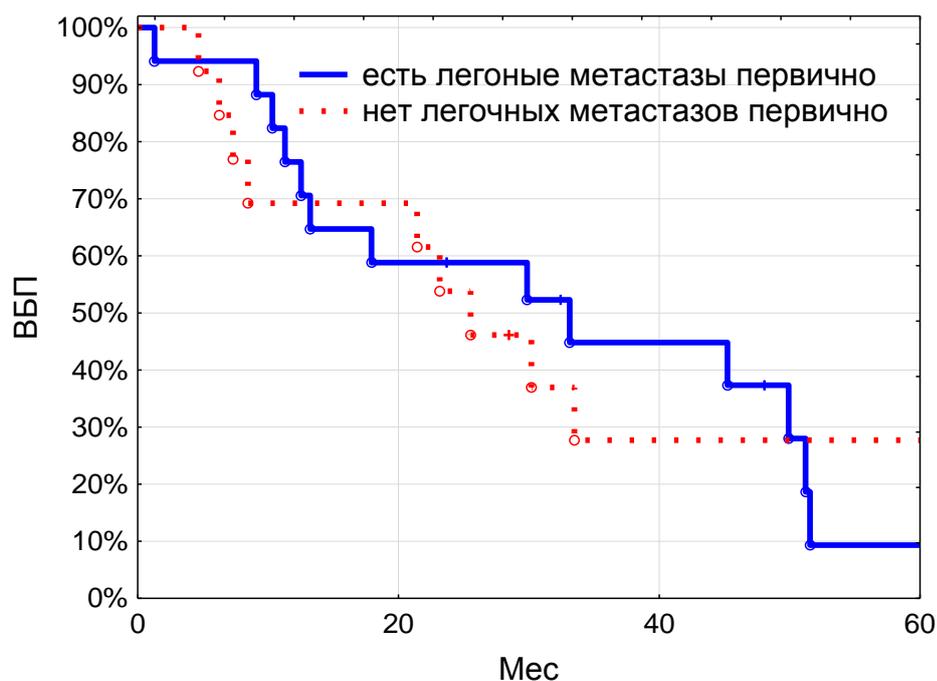


Рисунок 35. ВБП пациентов в зависимости от наличия инициального поражения легких ($\chi^2=0,105$; $p=0,9164$)

Учитывая отсутствие различий в показателях выживаемости до прогрессирования метастатического поражения легких после проведенного лечения с использованием изолированной химиоперфузии легких и плевры, увеличение общей выживаемости в группе без инициально метастатического поражения легких можно рассматривать как за счет суммирования времени до выявления метастазов в легких и операции, так и за счет более торпидного течения опухолевого процесса.

4.1.1.2. Анализ выживаемости в зависимости от количества метастазов в легких

Согласно ROC анализу выявлено, что при количестве метастазов в легких более 6 прогноз заболевания значительно ухудшался (табл. 21 и 22). Индекс Юдена был равен 0,4318, AUC при этом показала хорошее качество модели (0,741) при $p=0,0199$.

Таблица 21. Пороговое значение и значение индекса Юдена для количества метастазов в легких

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,4318
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,1818-0,6477
Пороговое значение количества метастазов	> 6
95% доверительный интервал порогового значения	3-12

Таблица 22. Статистические параметры, рассчитанные для оценки влияния количества метастазов в легких на прогноз заболевания

Параметры	Значения
AUC	0,741
Стандартная ошибка	0,104
95% доверительный интервал	0,550-0,883
Z-статистика	2,328
p	0,0199

Выживаемость пациентов в зависимости от количества метастазов представлена на рис. 36 и 37. При количестве метастазов от 1 до 6 общая выживаемость составляет $92,3 \pm 7,4\%$, при количестве > 6 – $44,6 \pm 12,4\%$ ($p=0,00807$) (рис. 36).

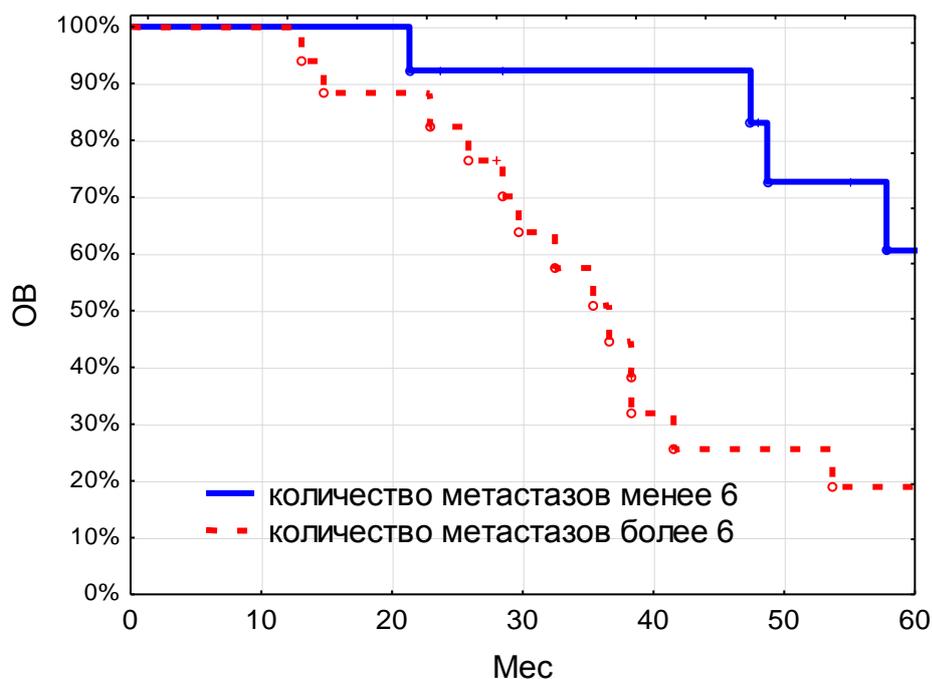


Рисунок 36. Общая выживаемость (ОВ) пациентов в зависимости от количества метастазов в легких ($\chi^2=2,64893$; $p=0,00807$)

Цифры ВБП при количестве метастазов до 6 и более 6 были $59,3 \pm 14,3\%$ и $22,1 \pm 10,5\%$ соответственно ($p=0,04182$) (рис. 37).

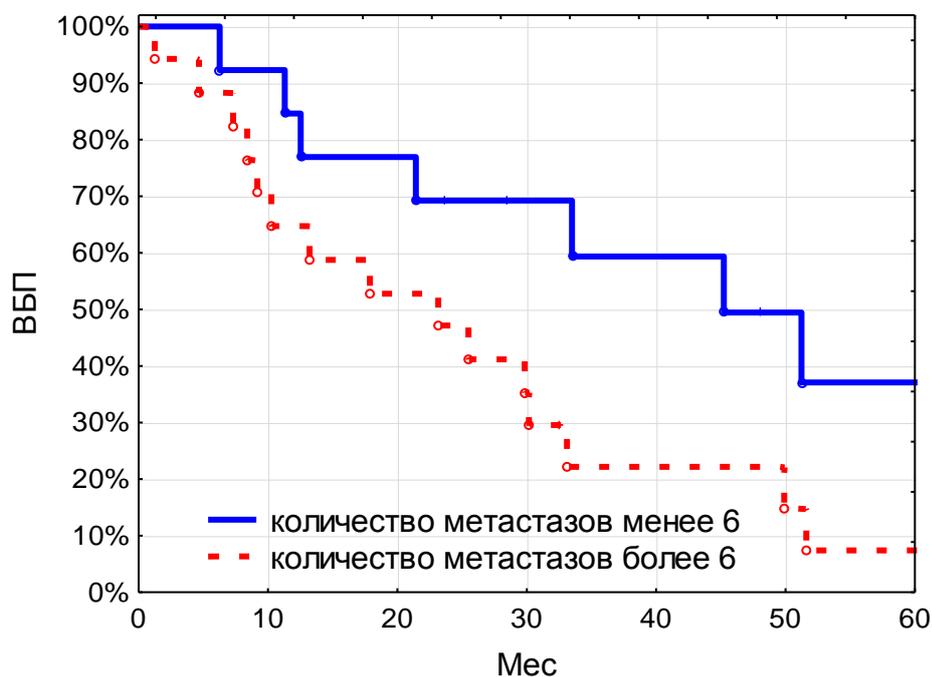


Рисунок 37. ВБП пациентов в зависимости от количества метастазов в легких ($\chi^2=2,0353$; $p=0,04182$)

Таким образом, отмечена существенная связь между показателями выживаемости и количеством метастазов в легких.

4.1.1.3. Анализ выживаемости в зависимости от моно- или билатерального поражения легкого

Показатели выживаемости в зависимости от локализации метастазов (моно- и билатеральное) визуализированы на рис. 36 и 37. Общая выживаемость при одностороннем поражении составила $75 \pm 21,7\%$, при двустороннем – $57,6 \pm 10,2\%$ ($p=0,05494$) (рис. 31).

ВБП при одно- и двустороннем вовлечении легочной паренхимы была $75 \pm 21,7\%$ и $29,5 \pm 10\%$ соответственно ($p=0,00714$) (рис. 39).

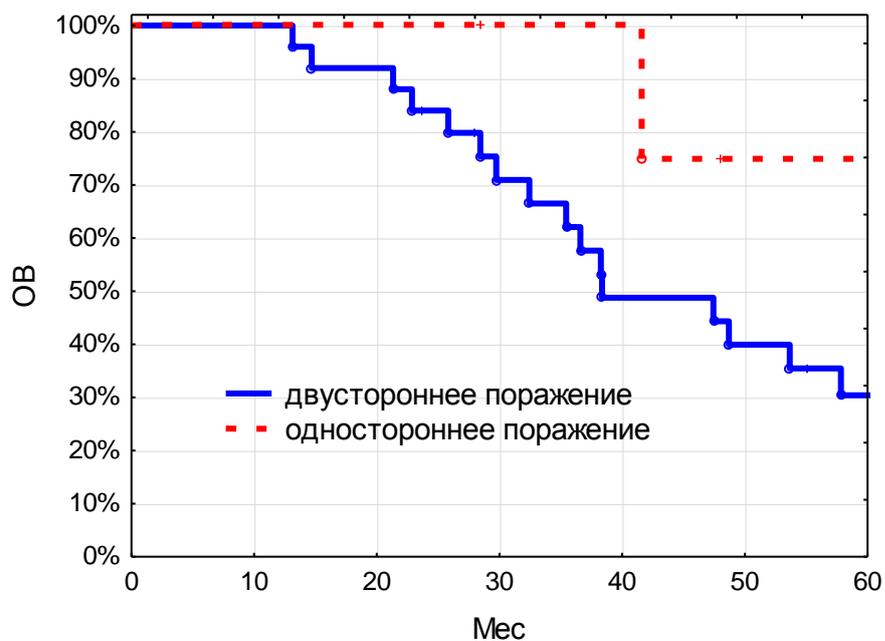


Рисунок 38. ОВ пациентов в зависимости от локализации метастазов в легких ($\chi^2=1,919361$; $p=0,05494$)

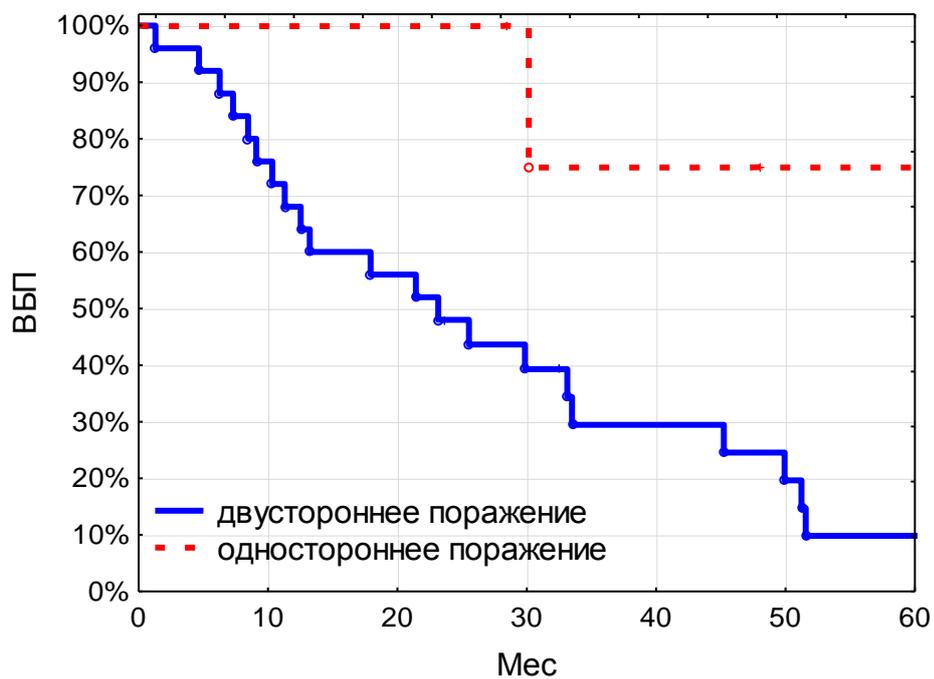


Рисунок 39. ВБП пациентов в зависимости от локализации метастазов в легких ($\chi^2=2,690196$; $p=0,00714$)

4.1.1.4. Анализ выживаемости в зависимости от размера метастаза

Параметр «максимальный размер метастаза» также потребовал проведения ROC анализа. В табл. 23 и 24 представлено пороговое значение размера метастаза в легких и его информативное влияние на прогноз злокачественного процесса, при этом индекс Юдена составил 0,3295. AUC была равна 0,574, $p=0,5456$.

Таблица 23. Пороговое значение и значение индекса Юдена для максимального размера метастаза в легких

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,3295
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,1477-0,4318
Пороговое значение размера метастаза	> 15
95% доверительный интервал порогового значения	5-32

Таблица 24. Статистические параметры, рассчитанные для оценки влияния размера метастаза в легких на прогноз заболевания

Параметры	Значения
AUC	0,574
Стандартная ошибка	0,122
95% доверительный интервал	0,381-0,752
Z-статистика	0,604
p	0,5456

ОВ и ВБП в зависимости от максимального размера очага представлена на рис. 40 и 41. ОВ при размере метастаза ≤ 15 мм составляет $66,9 \pm 11,1\%$, > 15 мм – $60,6 \pm 15,4\%$ ($p=0,10064$), ВБП – $49,8 \pm 12\%$ и $13,6 \pm 11,7\%$ соответственно ($p=0,03465$).

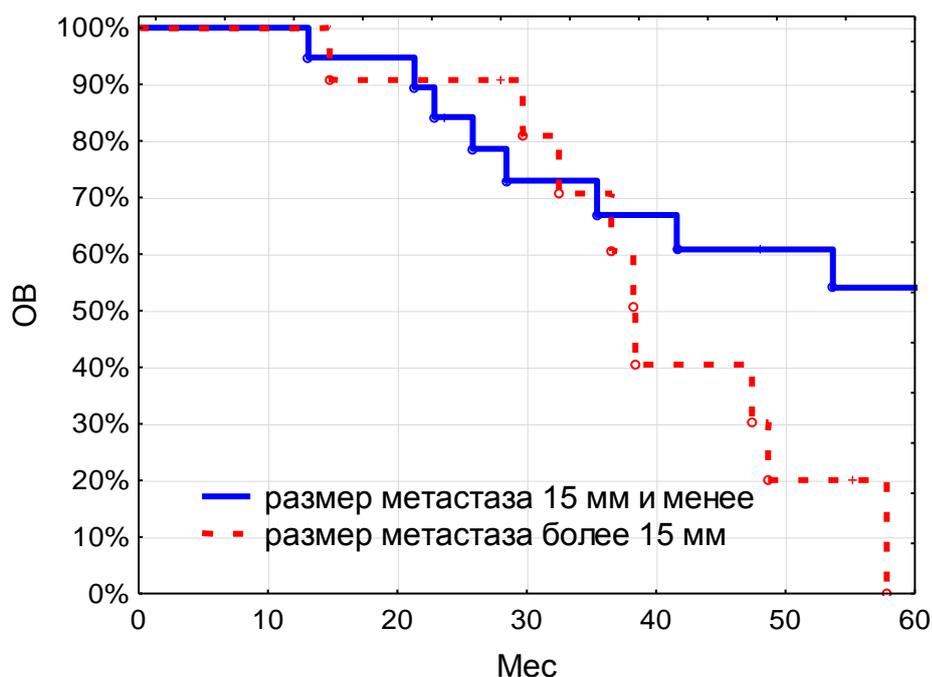


Рисунок 40. ОВ пациентов в зависимости от максимального размера метастаза в легких ($\chi^2=1,64174$; $p=0,10064$)

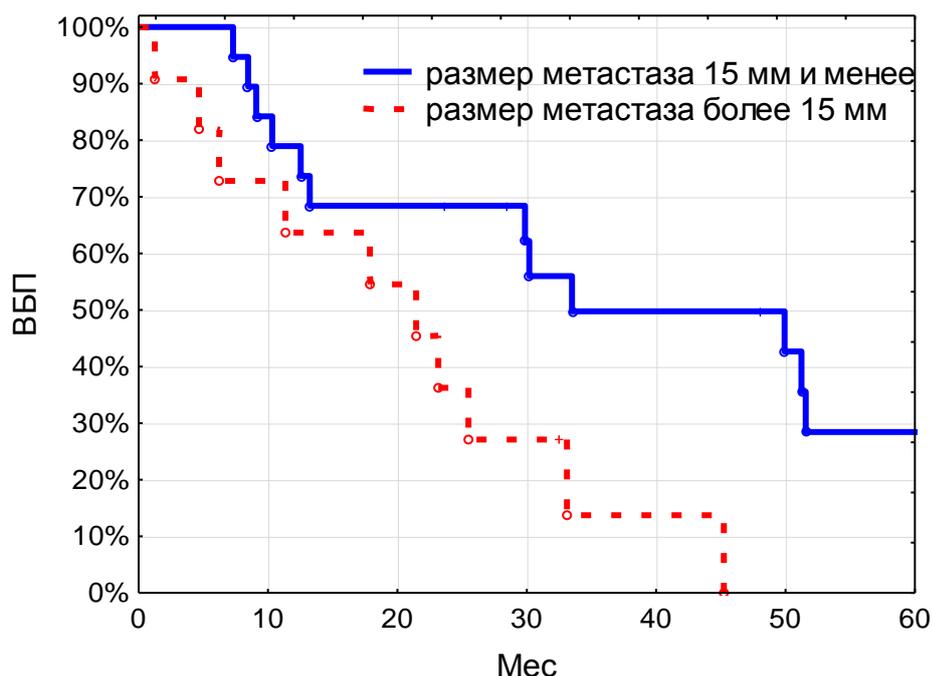


Рисунок 41. ВБП пациентов в зависимости от максимального размера метастаза в легких ($\chi^2=2,1124$; $p=0,03465$)

Объем опухолевого поражения (двусторонность поражения, размеры и количество метастазов в легких) значительно ухудшали показатели выживаемости без прогрессирования (рис. 37, 39, 41). В меньшей степени это

влияние было оказано на общую выживаемость (только в случае количества метастатических сайтов в легких) (рис. 36).

4.1.1.5. Анализ выживаемости в зависимости от длительности периода без онкологического события

Пороговое значение периода без рецидива или прогрессирования составило 23 мес (табл. 25 и 26). Индекс Юдена составил 0,5909, AUC – 0,852, $p=0,0199$.

Таблица 25. Пороговое значение и значение индекса Юдена для периода без онкологического события

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,5909
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,3636-0,6818
Пороговое значение длительности периода без онкологического события	$\leq 23,1667$
95% доверительный интервал порогового значения	9,1-23,16666667

Таблица 26. Статистические параметры, рассчитанные для оценки влияния периода без онкологического события на прогноз заболевания

Параметры	Значения
AUC	0,852
Стандартная ошибка	0,0755
95% доверительный интервал	0,675-0,955
Z-статистика	4,668
p	$< 0,0001$

Влияние периода без онкологического события на ОВ и ВБП наглядно можно видеть на рис. 42 и 43. ОВ при длительности периода ≤ 23 мес составляет $54,5 \pm 10,8\%$, при > 23 мес – $75 \pm 21,7\%$ ($p=0,00204$), ВБП - $28,4 \pm 10\%$ и $66,7 \pm 19,2\%$ соответственно ($p=0,11669$).

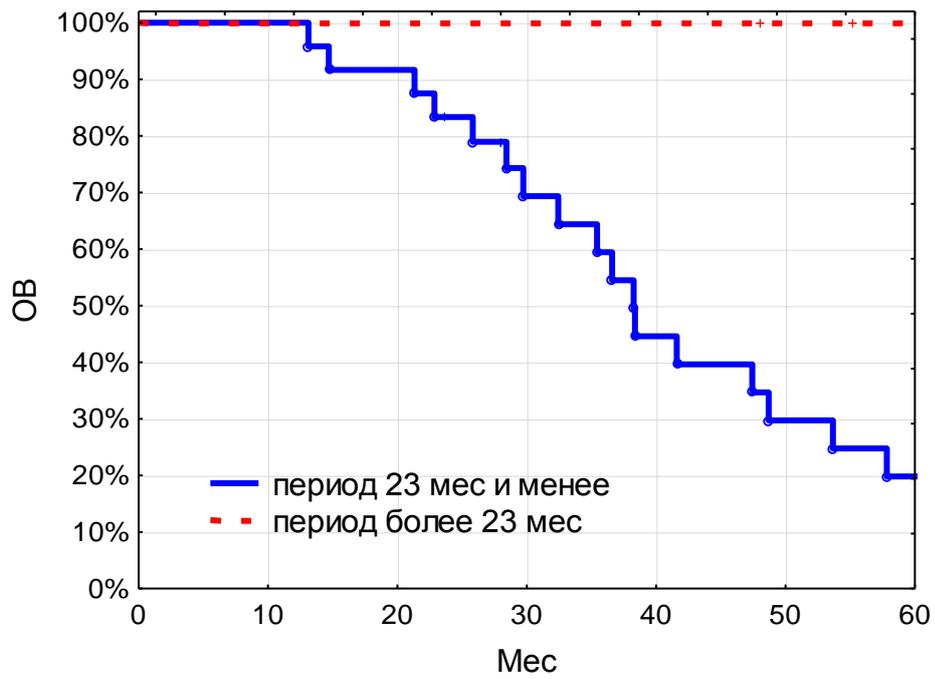


Рисунок 42. ОВ пациентов в зависимости от периода без онкологического события ($\chi^2=3,08455$; $p=0,00204$)

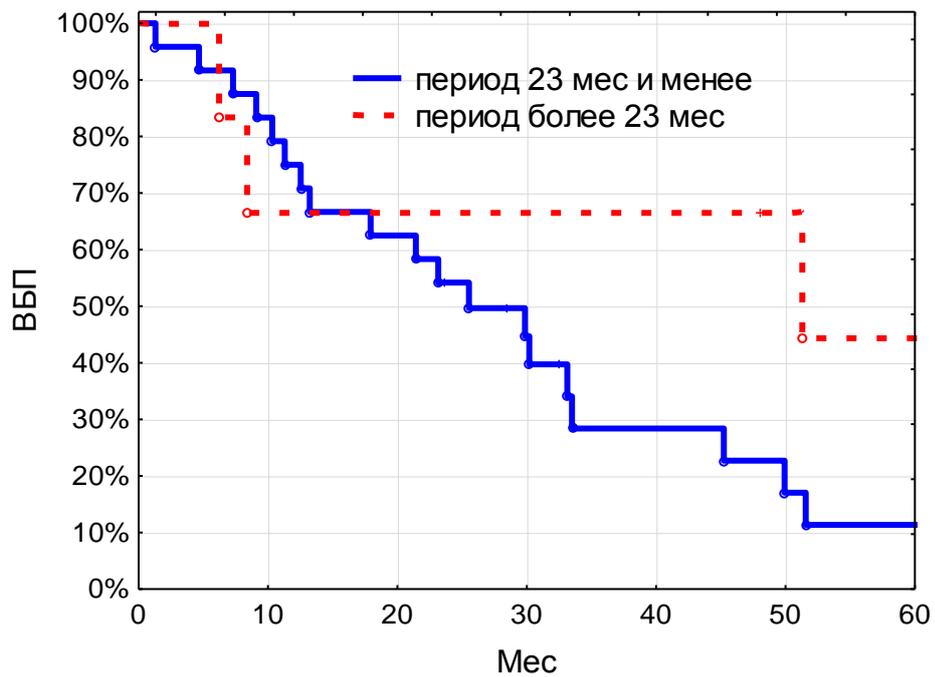


Рисунок 43. ВБП пациентов в зависимости от периода без онкологического события ($\chi^2=1,568832$; $p=0,11669$)

Таким образом, поздние рецидивы заболевания или возможность локального контроля за опухолью длительное время имеют более благоприятный в отношении отдаленных результатов прогноз.

4.1.1.6. Анализ выживаемости в зависимости от радикальности резекции метастазов в легких

Проведенный ROC анализ показал, что на прогноз заболевания значимо влияет радикальность выполненного оперативного вмешательства. R1/2 (табл. 27 и 28), при этом индекс Юдена составляет 0,3182. AUC представила среднее качество модели, составив 0,659, $p=0,0017$.

Таблица 27. Пороговое значение и значение индекса Юдена для объема резекции

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,3182
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,09345-0,5000
Пороговое значение радикальности операции	> 0
95% доверительный интервал порогового значения	0

Таблица 28. Статистические параметры, рассчитанные для оценки влияния объема резекции на прогноз заболевания

Параметры	Значения
AUC	0,659
Стандартная ошибка	0,0508
95% доверительный интервал	0,464-0,821
Z-статистика	3,130
p	0,0017

Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования представлены на рис. 44 и 45. ОВ при R0 составила $76,1 \pm 9,4\%$, при R1/2 – $28,6 \pm 17,1\%$ ($p=0,28746$), ВВП – $48,8 \pm 11\%$ и 0 соответственно ($p=0,00682$).

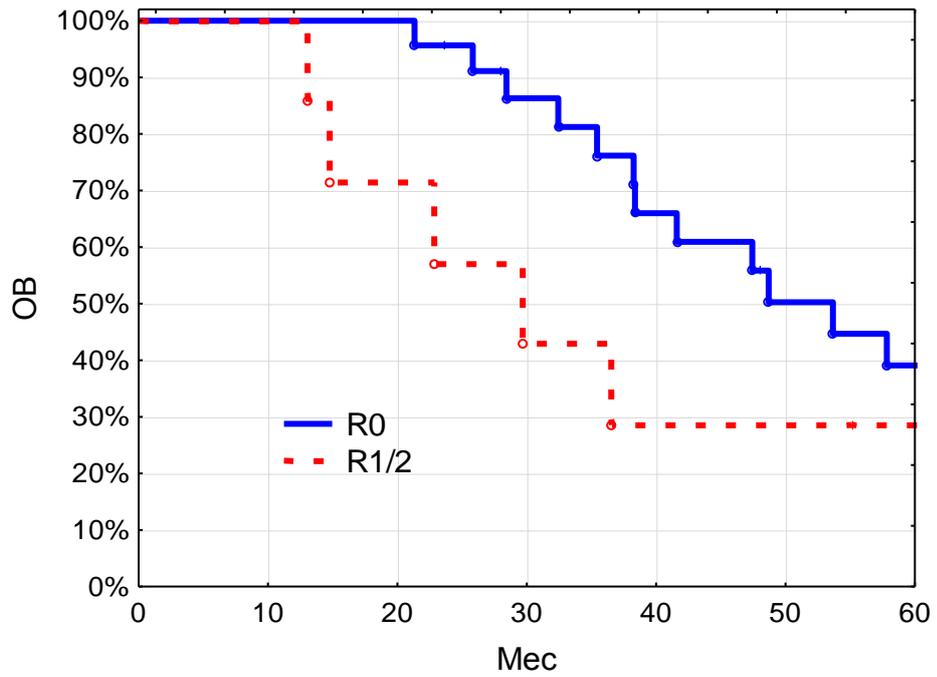


Рисунок 44. OB пациентов в зависимости от объема резекции ($\chi^2 = -1,0637$; $p = 0,28746$)

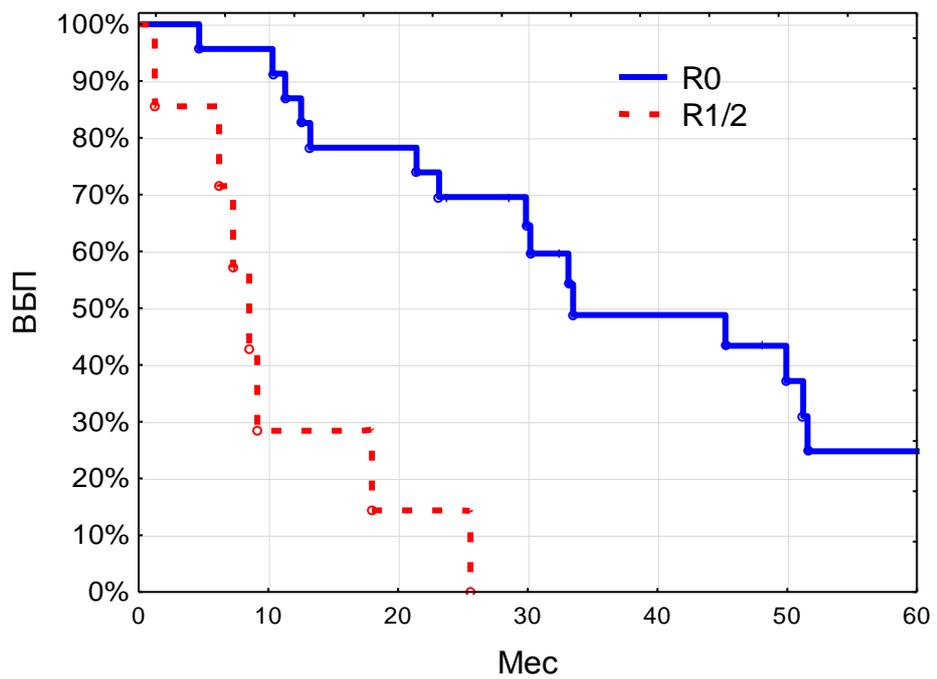


Рисунок 45. ВБП пациентов в зависимости от объема резекции ($\chi^2 = 2,70537$; $p = 0,00682$)

4.1.2. Многофакторный анализ

При построении мультивариантной модели для выживаемости больных с метастатическим поражением легких при солидных новообразованиях оказался значимым только период без онкологического события 23 мес и менее ($p=0,009253$), для показателя выживаемости без прогрессирования – объем резекции R1/2 ($p=0,002545$) (табл. 29).

Следует отметить, что модели для ОВ и ВБП являются статистически значимыми при фактических уровнях $\chi^2=26,19156$ для ОВ и $\chi^2=18,25530$ для ВБП, что выше критического значения χ^2 , которое при соответствующем значении числа степеней свобод ($df=6$) и уровне значимости ($p=0,005$) составляет 12,6. Это же подтверждает и значение «р», которое для ОВ составляет 0,00021 и для ВБП – 0,00563 (табл. 29).

Таблица 29. Мультивариантная модель пропорциональных рисков Кокса для выживаемости больных с метастатическим поражением легких при солидных опухолях

Фактор	ОВ ($\chi^2=26,19156$, $df=6$, $p=0,00021$)			ВБП ($\chi^2=18,25530$, $df=6$, $p=0,00563$)		
	Отношение рисков	95% ДИ	p	Отношение рисков	95% ДИ	p
IV стадия (pulm) в дебюте	1,87088	0,577811-6,0577	0,296042	2,382644	0,724561-7,835083	0,152864
Количество метастазов > 6	0,36259	0,111706-1,1770	0,091273	0,974613	0,348403-2,726357	0,960924
Билатеральное легочное поражение	0,38323	0,044820-3,2768	0,381044	0,219975	0,026972-1,794022	0,157321
Размер метастаза > 15 мм	0,70740	0,229058-2,1847	0,547400	0,617660	0,210761-1,810123	0,379788
Длительность периода без онкологического события \leq 23 мес	24,61761	2,205498-274,7801	0,009253	2,023702	0,544817-7,516966	0,292392
Объем резекции R1/2	0,22994	0,577811-1,0212	0,053305	0,123215	0,031630-0,479985	0,002545

4.2. Анализ факторов прогноза эффективности комбинированного лечения больных с использованием ИХП

Метастатическое поражение плевры выявлено у 10 пациентов. Нами предпринята попытка создания уни- и мультивариантных моделей для этой группы больных.

4.2.1. Однофакторный анализ

В табл. 30 представлены значения AUC и p при ROC анализе, проведенном с целью двоичного кодирования. Значения возраста > 5 лет, количества метастазов > 10, размера метастаза > 18 мм и длительности периода без онкологического события ≤ 24 мес оказались недостоверными.

Таблица 30. ROC анализ для выявления порогового значения категориальных и числовых переменных, влияющих на риск прогрессирования злокачественного процесса в плевре

Признак	AUC	95% доверительный интервал	p
Возраст > 5 лет	0,562	0,233-0,855	0,8704
Количество метастазов > 10	0,625	0,283-0,893	0,4945
Максимальный размер метастаза > 18 мм	0,812	0,457-0,979	0,1342
Длительность периода без онкологического события ≤ 24 мес	0,625	0,283-0,893	0,5329

Значимым фактором в унивариантном анализе, снижающим показатель ВВП, оказался только пол больного (табл. 31).

На рис. 46 представлены показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от пола ребенка. Годичная ВВП у мальчиков составила $66,7 \pm 27,2\%$, 3-летняя – $37,5 \pm 12,1\%$, у девочек она стремилась к 0.

Таблица 31. Унивариантный анализ независимых факторов

Переменные		Годичная ВВП (%)	3-летняя ВВП (%)	p
Пол	Мальчики	66,7±27,2	37,5±12,1	0,05928
	Девочки	0	0	
Возраст	≤ 5 лет	75±21,7	50±25	0,23850
	> 5 лет	83,3±12,2	44,4±22,2	
Локализация первичной опухоли	Периферическая	85,7±13,2	53,6±20,1	0,77727
	Центральная	66,7±27,2	33,3±27,2	
Стадия	I-II	66,7±27,2	33,3±27,2	0,20656
	III-IV	85,7±13,2	53,6±20,1	
Количество метастазов	Менее 10	80±17,9	80±17,9	0,11902
	Более 10	80±17,9	60±21,9	
Размер метастаза	≤ 18 мм	80±17,9	60±21,9	0,40419
	> 18 мм	80±17,9	30±23,9	
Длительность периода без онкологического события	≤ 24 мес	83,3±15,2	33,3±19,2	0,62382
	> 24 мес	75±21,7	75±21,7	
Объем резекции	R0	100	53,3±24,8	0,69357
	R1	80±17,9	40±21,9	

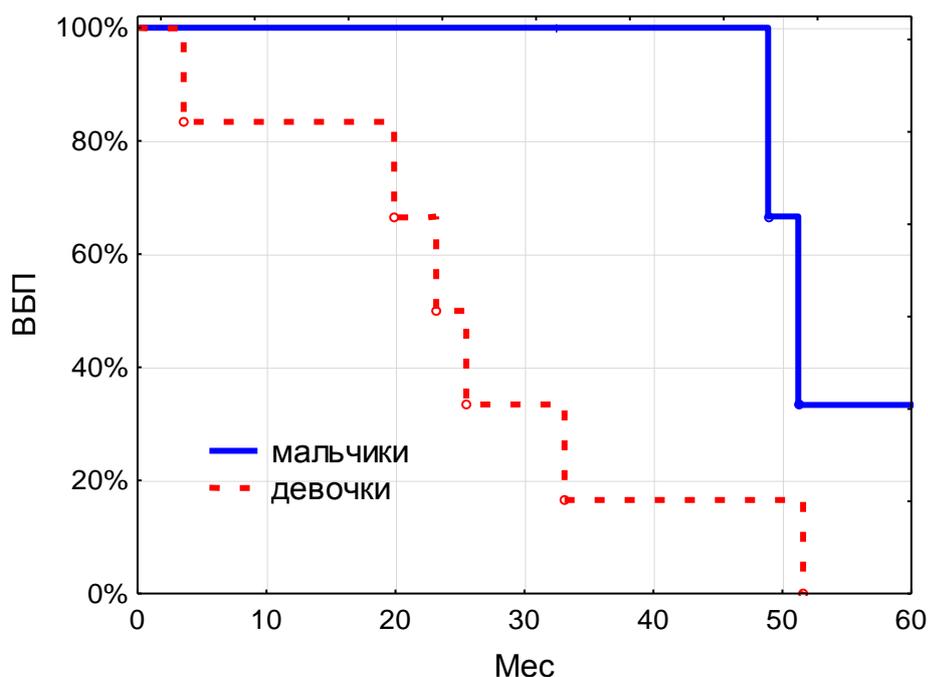


Рисунок 46. ВБП в зависимости от пола ребенка ($\chi^2=1,88609$; $p=0,05928$)

4.2.2. Многофакторный анализ

При построении мультивариантной модели для выживаемости больных с метастатическим поражением плевры при солидных новообразованиях значимых переменных выявлено не было, что может быть связано с небольшой выборкой (табл. 32).

Таким образом, ни при однофакторном, ни при многофакторном анализе не выявлено статистически значимых факторов, способных повлиять на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных с метастатическим поражением париетальной плевры. Близким к значимости при однофакторном анализе оказался пол ребенка ($p=0,05928$). Причиной этому может служить небольшая выборка ($n=10$) и различные гистологические формы опухолевого поражения плевры.

Таблица 32. Мультивариантная модель пропорциональных рисков Кокса для выживаемости больных с метастатическим поражением плевры при солидных опухолях

Параметр	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	P	95% нижний доверительный предел	95% верхний доверительный предел	Отношение рисков
Пол женский	0,0000	0,9	0,000000	1,000000	-2	1,8	1,000000E+00
Возраст старше 5 лет	-22,5605	105922,1	0,000000	0,999830	-207626	207581,0	2,536127E-20
Центральная локализация первичной опухоли	-63,2449	111639,1	0,000000	0,999548	-218872	218745,3	1,164518E-55
Стадия III-IV	50,9914	38301,4	0,000002	0,998938	-75018	75120,4	1,952291E+44
Объем резекции R	30,4678	25481,2	0,000001	0,999046	-49912	49972,7	2,910457E+26
Размер метастаза	10,4521	14939,8	0,000000	0,999442	-29271	29291,9	1,198422E+09
Количество метастазов	-30,3668	16672,7	0,000003	0,998547	-32708	32647,6	4,204599E-27
Длительность периода без онкологического события ≤ 24 мес	-10,4572	22130,4	0,000000	0,999623	-43385	43364,4	8,259405E-10

4.3. Ранжирование индекса величины риска прогрессирования метастатического поражения легких у больных детей с солидными образованиями

В настоящем исследовании нами проведена попытка создания матрицы вероятности прогрессирования в легких на основании созданного индекса риска прогрессирования заболевания в легких у детей.

Первым шагом к заявленной матрице был расчет коэффициента правдоподобия для независимых предиктивных факторов, значимость которых для прогноза заболевания была определена в главе 4. В табл. 33 представлены сведения о данных коэффициентах и конвертируемых на их основе прогностических коэффициентах. Преобразуемый прогностический коэффициент представляет собой округленное абсолютное значение прогностического коэффициента в единицах (табл. 33).

Таблица 33. Прогностическая карта вероятности прогрессирования в легких

Факторы	Коэффициент правдоподобия	Прогностический коэффициент	Преобразуемый прогностический коэффициент (ед)
IV стадия (pulm) в дебюте	2,70	4,313638	+ 4
Количество метастазов > 6	2,73	4,361626	+ 4
Билатеральное легочное поражение	1,49	1,731863	+ 2
Размер метастаза > 15 мм	3,64	5,611014	+ 6
Длительность периода без онкологического события ≤ 23 мес	4,73	6,748611	+ 7
Объем резекции R1/2	1,91	2,810334	+ 3

Следующим этапом стало ранжирование независимых предиктивных факторов по преобразуемому прогностическому коэффициенту (табл. 34).

Таблица 34. Распределение факторов риска по рангу

Ранг	Фактор	Преобразуемый прогностический коэффициент (ед)
1	Длительность периода без онкологического события ≤ 23 мес	+ 7
2	Размер метастаза > 15 мм	+ 6
3	IV стадия (pulm) в дебюте	+ 4
	Количество > 6	
4	Объем резекции R1/2	+ 3
5	Билатеральное легочное поражение	+ 2

Индекс CHRIP (pulm) представляет собой математическое суммирование единиц (диапазон от 0 до 26 ед). Выделив 3 градации (разделив 26 на 3), мы получаем матрицу вероятности прогрессирования в легких (рис. 47).

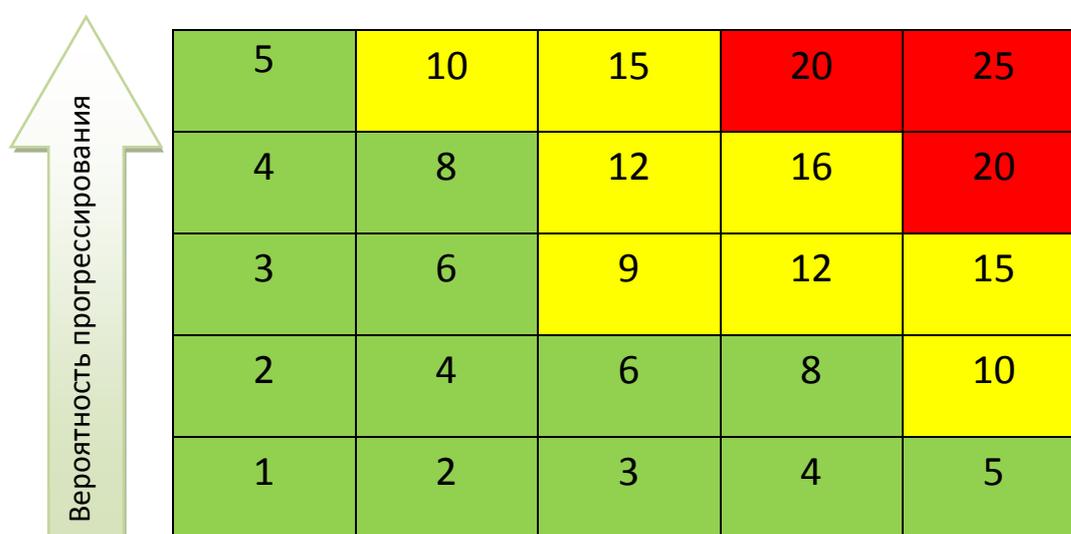


Рисунок 47. Оценка риска по матрице вероятности прогрессирования в легких

- Низкий риск прогрессирования в легких (индекс CHRIP (pulm) – 0-8 ед)
- Средний риск прогрессирования в легких (индекс CHRIP (pulm) – 9-17 ед)
- Высокий риск прогрессирования в легких (индекс CHRIP (pulm) – > 17 ед)

В табл. 35 представлены характеристики и информативность индекса CHRIP (pulm).

Таблица 35. Характеристики диагностического теста (индекса CHRIP (pulm))

Результат	Индекс CHRIP (pulm) (%)
Истинно положительный	18 (60)
Истинно отрицательный	5 (16,7)
Ложноположительный	3 (10)
Ложноотрицательный	4 (13,3)

Чувствительность составила 85,7%, специфичность – 62,5%, диагностическая точность – 76,7%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результата – 23,8% и 55,6% соответственно (табл. 36).

Таблица 36. Диагностические показатели (%) информативности индекса CHRIP (pulm)

Диагностические показатели	Индекс CHRIP (pulm)
Чувствительность	85,7
Специфичность	62,5
Диагностическая точность	76,7
Предсказательная ценность положительного результата	23,8
Предсказательная ценность отрицательного результата	55,6

ROC анализ показал информативность методики использования индекса CHRIP (pulm) с AUC 0,722 (0,529-0,869) и $p=0,0278$ (табл. 37 и 38, рис. 48).

Таблица 37. Пороговое значение и значение индекса Юдена индекса CHRIP (pulm)

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,4432
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,06818-0,7841
Пороговое значение индекса	> 0
95% доверительный интервал порогового значения	0

Таблица 38. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности индекса CHRIP (pulm)

Параметры	Значения
AUC	0,722
Стандартная ошибка	0,101
95% доверительный интервал	0,529-0,869
Z-статистика	2,200
p	0,0278

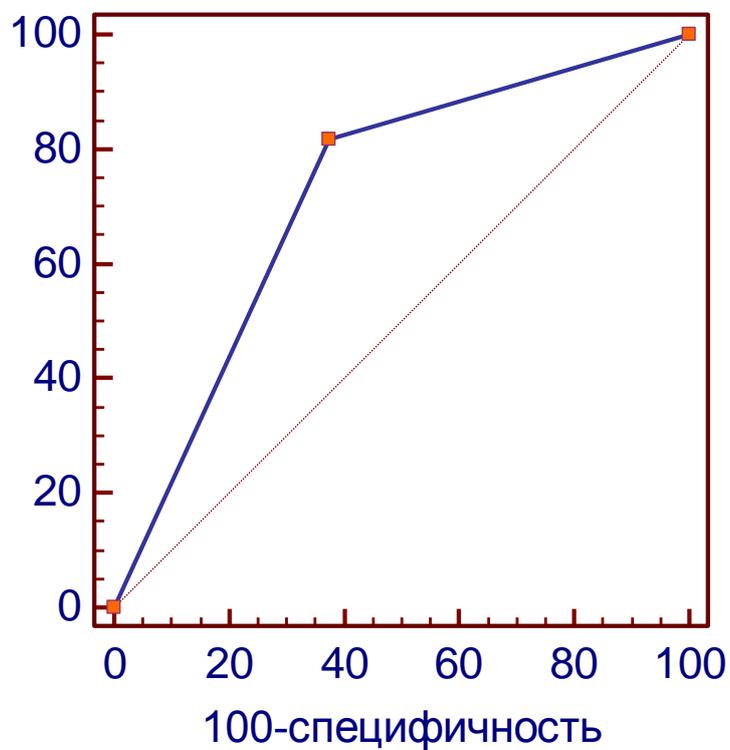


Рисунок 48. ROC кривая для информативности индекса CHRIP (pulm) (чувствительность 85,7% (95% CI 59,7-94,8), специфичность 62,5% (95% CI 24,5-91,5))

4.4. Ретроспективная оценка выживаемости пациентов в зависимости от величины предложенного индекса риска прогрессирования метастатического поражения легких у больных детей с солидными образованиями

Нами проведена ретроспективная оценка выживаемости больных с метастатическим поражением легких, леченных комбинированным методом с использованием перфузионных технологий, в зависимости от предложенного индекса риска прогрессирования метастатического поражения легких.

Все больные ретроспективно разделены на три группы (табл. 34). В группу с низким риском прогрессирования (индекс CHRIP (pulm) 0-8 ед) включены 9 детей, в среднюю группу (индекс CHRIP (pulm) 9-17 ед) – 18 больных, в высокую группу риска (индекс CHRIP (pulm) > 17 ед) – 3 пациента.

При анализе выживаемости без прогрессирования выявлено, что с повышением значений индекса увеличивается риск прогрессирования патологического процесса в легких у детей с солидными опухолями. Так, при ранжировании пациента в низкую группу вероятности прогрессирования с индексом 0-8 ед годовичная и 3-летняя ВБП составляет $88,9 \pm 10,5\%$ и $47,7 \pm 19\%$ соответственно, у больных же высокой группы выживаемость стремится к нулевому значению (табл. 39).

Таблица 39. Показатели выживаемости без прогрессирования (%) в зависимости от величины индекса CHRIP (pulm)

Индекс CHRIP (pulm) (группа риска)	Годичная выживаемость	3-летняя выживаемость
0-8 ед (низкая группа риска)	$88,9 \pm 10,5$	$46,7 \pm 19$
9-17 ед (средняя группы риска)	$66,7 \pm 11,1$	$38,1 \pm 11,6$
> 17 ед (высокая группа риска)	0	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 терапии метастатического поражения при опухолях детского возраста является их 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 у пациентов с неметастатическими формами на сегодня достигает 75-90%. К сожалению, 10-30% детей с солидными образованиями имеют диссеминированный характер заболевания, при этом 15-20% – это отдаленные метастазы. Лечение в таких ситуациях должно начинаться с системной терапии, а хирургическая резекция является вторым этапом. В целом, чем менее чувствительна опухоль к адъювантной цитостатической терапии, тем более вероятно, что метастазэктомия может быть эффективной. Полный локальный контроль, отсутствие вторичного поражения в других органах и тканях и возможность радикального удаления всех очагов – это обязательные условия для выбора хирургического лечения. 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 с сочетанием метастазэктомии с изолированной перфузией органа химиопрепаратом в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении (локальная

высокодозная химиотерапия). Начиная с 60-х гг. 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. Обсуждаются также вопросы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, используемых при перфузии легкого. Немногочисленны и исследования, посвященные поиску факторов риска возникновения рецидивов и прогрессирования злокачественного процесса в легких при солидных образованиях у взрослых.

Лечение легочных метастазов у детей – нерешенная проблема почти при всех типах эмбриональных и ювенильных опухолей. Наличие пульмональных метастазов уже является неблагоприятным прогностическим фактором. Эффективность местного лечения у больных с рецидивом или гематогенным распространением опухоли трудно оценить из-за небольшого числа детей, зарегистрированных в ходе клинических исследований. Сложности возникают и при статистической обработке материала. В литературе не нашлось источников, в которых бы описывались уни- и мультивариантные модели независимых прогностических факторов для эмбриональной опухоли с легочными метастазами. Не нашлось публикаций и по комбинированной методике изолированной химиоперфузии легкого/плевры с метастазэктомией у детей с метастатическим поражением легких/плевры при злокачественных заболеваниях.

Целью исследования стало улучшение результатов лечения детей с локализованным метастатическим поражением легких и/или плевры при злокачественных опухолях с помощью применения мультимодального подхода (полихимиотерапия в неоадьювантном и адьювантном режимах, максимальная циторедукция, метастазэктомия, изолированная химиоперфузия легких/плевры).

С 2008 по 2018 гг. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н.

Петрова проводилось лечение 34 пациентам до 18 лет с различными солидными заболеваниями, для которых была использованная методика изолированной химиоперфузии легкого/плевры в дополнение к метастазэктомии (N=50). Было выполнено 39 изолированных химиоперфузий легкого и 11 изолированных химиоперфузий плевральных полостей. В исследуемую группу вошли пациенты с остеогенной саркомой (n=20), саркомой Юинга (n=8), примитивно нейроэктодермальной опухолью (n=1), недифференцированной саркомой (n=1), рабдомиосаркомой (n=2) и опухолью Вилмса (n=2).

Критериями включения пациентов в исследование были следующие:

- 1) гистологически или цитологически подтвержденный диагноз метастатического поражения легких интраоперационно путем срочного гистологического и цитологического исследования;
- 2) излеченность или возможность выполнения радикальной симультантной 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 и/или компьютерная томография 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 0-1);
- 8) достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ в пределах нормы, $ОФВ_1 > 75\%$ от Н);

9) адекватная функция печени (АЛТ $\leq 2,5$ х норма, АСТ $\leq 2,5$ х норма), почек (креатинин $< 1,5$ х вН), костного мозга (гранулоциты $> 2 \times 10^9$ /л, тромбоциты $> 150 \times 10^9$ /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 больные были полностью обследованы на предмет соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения. Родители и дети старше 15 лет подписывали информированное согласие на проведение оперативного лечения в заявленном объеме.

Средний возраст больных составил 12,8 лет, медиана - 13 (4-18). Мужской пол преобладал: мальчиков было 21 (61,8%), девочек – 13 (38,2%). Соотношение по полу – 1,6:1. В возрасте до 4 лет было 2 (5,9%) ребенка, от 5 до 9 лет – 7 (20,6%), от 10 до 14 лет – 11 (32,3%) и от 15 до 18 – 14 (41,2%) больных.

Большую часть группы составляли дети с остеогенной саркомой (58,8%), на втором месте были пациенты с саркомой Юинга (23,5%), третье место между собой разделили категории больных с примитивной нейроэктодермальной опухолью, рабдомиосаркомой и опухолью Вилмса (по 5,9%). В группе со злокачественными саркомами у 14 (41,2%) пациентов диагностирована I-II стадии заболевания, у 16 (47%) – III-IV стадии. В группе с мягкотканными злокачественными опухолями у 2 (5,9%) детей выявлена IV стадия, у 2 (5,9%) детей с опухолью Вилмса первично диагностирована III стадия.

У 18 (52,9%) больных метастатическое поражение легких было выявлено одновременно с диагностикой первичной опухоли. Метастатическое поражение диагностировано у 16 (47,1%) детей с опухолями различных нозологий. При наличии метастатических образований в легких у 27 (79,4%)

пациентов преобладало двухстороннее поражение, у 7 пациентов (20,6%) выявлено одностороннее поражение.

По данным КТ органов грудной клетки у 31 (91,2%) пациента было выявлено до 10 метастазов в легких, у 3 (8,8%) – более 10. Интраоперационно количество солитарных вторичных очагов было несколько иным: у 27 (79,4%) – до 10 штук, у 7 (20,6%) – более 10. Во всех случаях число интраоперационных удаленных очагов превышало количество найденных по данным предоперационной КТ. У 28 (82,4%) пациентов размеры метастазов не превышали 3 см, у 6 (17,6%) пациентов на момент операции диагностированы метастатические образования свыше 3 см.

Для проведения ИХПЛ использовались противоопухолевые препараты мелфалан или цисплатин. Выбор цитостатиков был предложен на основании литературных данных, свидетельствующих об эффективности мелфалана и цисплатина при их использовании для ИХПЛ в экспериментальных моделях. Начиная с 2016 г., доза химиопрепарата рассчитывалась по объему остаточного легкого после проведения метастазэктомии. Исходя из литературных данных, известно, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии легкого составляет 60 мг при температуре раствора 37⁰С и 45 мг при температуре раствора 42⁰С. Таким образом, принимая во внимание то, что максимальная доза для человека 70 кг составляет 50 мг, для каждого ребенка мелфалан рассчитывался исходя из пропорции по конкретной массе тела по формуле:
доза мелфалана (мг) = $\frac{50 \times m}{70} \times 100$, где m – масса тела ребенка

ИХПЛ с цисплатином проводилась только в условиях нормотермической (37⁰С) температуры перфузионного раствора. Доза препарата составляла от 70 до 300 мг.

В обязательном порядке всем больным после торакотомии выполнялось удаление определяемых в паренхиме легкого метастатических очагов.

В 7 (20,5%) случаях перфузия сочеталась с плеврэктомией, лобэктомией, резекцией перикарда или анатомической резекцией S1-3, 4 (11,8%) пациентам вмешательство дополнено фотодинамической терапией (интраоперационно).

Вторым этапом выполнялись срочные цито- и гистологическое исследования метастатических образований легкого. Только при наличии злокачественных клеток продолжался следующий этап в объеме ИХПЛ/ИХПП.

После выполнения передней медиастинотомии и продольной перикардотомии производилось выделение устьев легочной артерии и обеих легочных вен. Далее 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 FR для артерии и изогнутая 8 FR для венозного русла.

После подготовки производилась сама изолированная перфузия легкого раствором мелфалана или цисплатина в течение 30 мин при температуре перфузата 37⁰С или 42⁰С. 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. Для осуществления перфузии применялось следующее оборудование: мембранный оксигенатор (Avant Phisio D-903, Dideco, Италия), центрифужный насос (аппарат для замещения желудочков сердца центрифужный «Rotaflow», MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), теплообменник (Normo-/hypothermie, Stockert instrumente, Германия), педиатрические канюли (прямая 6 FR, изогнутая 8 FR, MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), поливинилхлоридные магистрали диаметром ¼ Дюйма (Dideco, Италия).

Мембранный оксигенатор был включен в перфузионный контур с целью создания гипероксии перфузируемого раствора. Использование при ИХПЛ мембранного оксигенатора позволило добиться суммирования противоопухолевых эффектов от высоких доз цитостатиков и гипероксии легочной ткани перфузируемого легкого.

В оксигенатор осуществлялась подача кислорода FiO_2 100% с объемной скоростью 180-220 мл/мин. Также для создания гипероксии в перфузируемом легком проводилась высокочастотная вентиляция легкого увлажненной кислородной смесью FiO_2 40%, P_{exp} +5 см H_2O с частотой от 50 до 100 вдохов в минуту (аппарат для высокочастотной вентиляции Chirana, Словакия). 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, ушиванием мест канюляции сосудов, включением легкого в кровообращение и введением протамина сульфата из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина с целью нейтрализации последнего.

Процедура гипертермической химиоперфузии плевральной полости заключалась в следующем: после выполнения хирургического пособия пациенту устанавливались два плевральных дренажа (во II или VI межреберье по среднеключичной линии и в VIII межреберье по задне-подмышечной линии); торакотомная рана ушивалась наглухо; выполнялся поворот пациента на спину с уклоном на сторону операции; в собранный перфузионный контур вводился цисплатин в дозе 200 мг/м^2 и 3-4 литра физиологического раствора для заполнения всей плевральной полости; перфузат вводился в полость через дренаж, установленный в VIII межреберье по задне-подмышечной линии, а выводился через дренаж, установленный во II межреберье по среднеключичной линии. Скорость перфузии составляла 500-700 мл/мин при

температуре на входе в плевральную полость 42,5° С и на выходе – 41, 5° С. Мониторинг температуры проводился при помощи четырёх контактирующих с перфузатом цифровых термометров, расположенных на входе и на выходе из плевральной полости. Также измерялась ректальная и аурикулярная температура пациента. Продолжительность перфузии составляла 120 мин, в течение которых проводился непрерывный мониторинг витальных функций, контроль температурного режима и соответствия притока перфузата оттоку из плевральной полости во избежание смещения средостения. Также мониторировалось внутриплевральное давление с целью опосредованного контроля за положением средостения. По истечении времени перфузии эвакуировался весь перфузат из плевральной полости, дренажи подсоединялись к системе контролируемого отрицательного давления.

В послеоперационном периоде назначалась профилактическая антибактериальная, антикоагулянтная и противоотечная терапия, кроме того, проводилась коррекция нарушений кислотно-основного обмена.

Кроме того, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова впервые была проведена нормотермическая химиоперфузия легкого препаратом космеген (дактиномицин) у ребенка с метастатическим вариантом опухоли Вилмса в дозе 500 мкг в течение 30 мин. Доза препарата рассчитывалась по следующей формуле: **доза дактиномицина (мкг) = 1,6 x V**, где V – остаточный объем легкого, измеренный по КТ (в нашем примере он был равен 310 см³), 1,6 – доза дактиномицина в мкг на см³.

Уникальность этого случая заключается еще и в том, что одновременно были проведены нормотермическая химиоперфузия легкого препаратом космеген и гипертермическая химиоперфузия плевральной полости препаратом цисплатин (150 мг) в течение 60 мин. В послеоперационном периоде осложнений не было. Девочка была выписана из стационара на 12-е сут с рекомендациями начать иммунотерапию дендритноклеточной вакциной.

Летальных исходов во время операций и в послеоперационном периоде не было. Средняя длительность хирургических вмешательств составила 270 ± 90 мин (от 120 до 520 мин). Количество удаленных очагов – от 1 до 56 (среднее значение 9). Среднее количество кровопотери 300 ± 200 мл (от 150 до 1000 мл).

Каких-либо субъективных (анорексия) и гематологических осложнений, связанных с системным действием введенных цитостатиков, у пациентов не обнаружено. У 8 (16%) больных в послеоперационном периоде после ИХПЛ/ИХПП возник постперфузионный интерстициальный отек легкого (у 7 детей или 21,9% после химиоперфузии с цисплатином и одного пациента или 12,5% после химиоперфузии с мелфаланом). У 1/5 части пациентов ($n=7$) в раннем послеоперационном периоде после ИХПЛ/ИХПП с препаратом платины диагностирована пневмония. По 3 случая пневмоторакса было зарегистрировано после использования цисплатина и мелфалана (3,1% и 37,5% соответственно). Гидроторакс был выявлен в 3 (3,1%) наблюдениях после платины и одном (12,5%) после мелфалана.

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

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

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

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

Статистическому анализу подверглись 15 факторов, характеризующих больного ребенка (пол, возраст), болезнь (нозологическая структура опухоли,

локализация первичной опухоли (центральная, периферическая), IV стадия заболевания за счет метастатического поражения легких, наличие лимфо- и гематогенных метастазов, инвазия сосудисто-нервного пучка, количество метастазов в легкие, одно- и двусторонность пульмонального вовлечения, наибольший размер легочного метастаза, длительность периода без онкологического события (рецидив, прогрессирование) и лечебный процесс (терапевтический патоморфоз первично локализованной опухоли, объем резекции легочных метастазов). Все категориальные переменные были кодированы бинарно. При нескольких значениях категориальных и числовых векторов проводился ROC анализ с целью выявления порогового значения детерминанты, приводящей к отрицательным изменениям результативного признака.

Значимыми факторами в унивариантном анализе, снижающими показатель ОВ, оказались IV стадия заболевания с метастатическим поражением легких ($p=0,01230$), количество метастазов более 6 ($p=0,00807$) и длительность периода без онкологического события (рецидив, прогрессирование) 23 мес и менее ($p=0,00204$). Показатель ВБП существенно был ниже при количестве метастазов более 6 ($p=0,04182$), двусторонней локализации вторичных пульмональных очагов ($p=0,00714$), размере метастаза более 15 мм ($p=0,03465$) и объеме резекции R1/2 ($p=0,00682$).

При построении мультивариантной модели для выживаемости больных с метастатическим поражением легких при солидных новообразованиях оказался значимым только период без онкологического события 23 мес и менее ($p=0,009253$), для показателя выживаемости без прогрессирования – объем резекции R1/2 ($p=0,002545$). Хочется отметить, что модели для ОВ и ВБП являются статистически значимыми при фактических уровнях $\chi^2=26,19156$ для ОВ и $\chi^2=18,25530$ для ВБП, что выше критического значения χ^2 , которое при соответствующем значении числа степеней свобод ($df=6$) и уровне значимости ($p=0,005$) составляет 12,6. Это же подтверждает и значение «р», которое для ОВ составляет 0,00021 и для ВБП – 0,00563.

Метастатическое поражение плевры выявлено у 10 пациентов. Нами предпринята попытка создания уни- и мультивариантных моделей для этой группы больных.

Значимым фактором в унивариантном анализе, снижающим показатель ВБП, оказался только пол больного ($p=0,05928$).

При построении мультивариантной модели для выживаемости больных с метастатическим поражением плевры при солидных новообразованиях значимых переменных выявлено не было, что может быть связано с небольшой выборкой.

В настоящем исследовании нами проведена попытка создания матрицы вероятности прогрессирования в легких на основании созданного индекса риска прогрессирования заболевания в легких у детей (CHRIP (pulm)).

Первым шагом к заявленной матрице был расчет коэффициента правдоподобия для независимых предиктивных факторов, значимость которых для прогноза заболевания была определена выше. Преобразуемый прогностический коэффициент представляет собой округленное абсолютное значение прогностического коэффициента в единицах.

Следующим этапом было ранжирование независимых предиктивных факторов по преобразуемому прогностическому коэффициенту.

Индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей представляет собой математическое суммирование единиц (диапазон от 0 до 26 ед). Выделив 3 градации (разделив 26 на 3), мы получаем матрицу вероятности прогрессирования в легких.

С повышением значений индекса увеличивается риск прогрессирования патологического процесса в легких у детей с солидными опухолями. Так, при ранжировании пациента в низкую группу вероятности прогрессирования с индексом 0-8 ед одногодичная и 3-летняя ВБП составляет $88,9\pm 10,5\%$ и $47,7\pm 19\%$ соответственно, у больных же высокой группы выживаемость стремится к нулевому значению. На основании полученных данных была получена приоритетная справка на патент «Способ

оценки риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения» №2018142460, дата приоритета 30.11.18 г.

Чувствительность индекса составила 85,7%, специфичность – 62,5%, диагностическая точность – 76,7%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результата – 23,8% и 55,6% соответственно.

ROC анализ показал информативность методики использования индекса CHRIP (pulm) с AUC 0,722 (0,529-0,869) и $p=0,0278$.

Прогнозирование быстрого прогрессирования злокачественного процесса – важная составляющая при планировании хирургических операций. Нередко без операции онкологический пациент живет дольше и с более качественным сосредоточением на настоящем моменте, чем после повторных вмешательств, отличающихся повышенной травматичностью и осложненным послеоперационным течением. Но что делать, когда опухоль имеет ограниченную чувствительность к системному цитостатическому лечению, когда исчерпаны все возможности консервативной терапии и когда хирургический метод остается единственным? Ответ прост – надо оперировать, причем в объеме максимальной циторедукции с дополнительными локальными методами воздействия. При неудачах такого лечения, при возникновении вопроса о повторных вмешательствах на помощь приходят индексы и шкалы риска прогрессирования злокачественного заболевания. Французский философ Огюст Конта сказал: «*Savoir pour prévoir, afin de pouvoir*» («Знать, чтобы предвидеть, предвидеть, чтобы избежать»). Действительно, оценка риска с составлением индивидуального прогноза вероятности прогрессирования является приоритетным направлением для того, чтобы избежать необоснованных объемов оперативного лечения и послеоперационных осложнений. Созданный в диссертационном исследовании количественный многокомпонентный индекс CHRIP (pulm) позволяет выполнить основную

задачу оценки риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями, а именно измерить вероятность и величину вреда от воздействия независимых факторов и определить, есть ли у пациента шанс, если не на выздоровление, то на качественную длительную жизнь после повторных оперативных вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. Изолированная химиоперфузия легкого/плевры является безопасным, толерабельным методом лечения с минимальными профилем токсичности локального воздействия химиопрепарата (в том числе и дактиномицина) и послеоперационными осложнениями: системных субъективных (анорексия) и гематологических осложнений у пациентов не обнаружено; у 8 (16%) больных в послеоперационном периоде возник постперфузионный интерстициальный отек легкого, у 7 (14%) диагностирована пневмония, у 6 (12%) пневмо- и у 4 (8%) – гидроторакс.
2. При среднем периоде наблюдения за детьми с метастазами в легкие/плевру в 45 мес 3-летняя общая выживаемость после химиоперфузии легкого с метастазэктомией составила $65,5 \pm 9,4\%$, выживаемость без прогрессирования – $40,5 \pm 10,5\%$; при вторичном поражении плевры после использования методики комбинации локального лечения эти показатели оказались $70 \pm 14,5\%$ и $48 \pm 16,4\%$ соответственно.
3. При статистическом анализе, выполненном на когорте больных с метастатическим поражением легких при солидных процессах, значимыми факторами в унивариантном анализе, снижающими показатель общей выживаемости, оказались IV стадия заболевания с метастатическим поражением легких ($p=0,01230$), количество метастазов более 6 ($p=0,00807$) и длительность периода без онкологического события (рецидива, прогрессирования) 23 мес и менее ($p=0,00204$); показатель выживаемости без прогрессирования существенно был ниже при количестве метастазов более 6 ($p=0,04182$), двусторонней локализации вторичных пульмональных очагов ($p=0,00714$), размере метастаза более 15 мм ($p=0,03465$) и объеме резекции R1/2 ($p=0,00682$). При построении мультивариантной модели для выживаемости больных с метастатическим поражением легких при

солидных новообразований оказался значимым только период без онкологического события 23 мес и менее ($p=0,009253$), для показателя выживаемости без прогрессирования – объем резекции R1/2 ($p=0,002545$).

4. Значимым фактором в унивариантном анализе, снижающим показатель выживаемости без прогрессирования детей с метастатическим поражением плевры, оказался только пол больного ($p=0,05928$). При построении мультивариантной модели для этих пациентов значимых переменных выявлено не было.
5. Созданные статистические модели и прогностические индексы независимых факторов позволили разработать количественный многокомпонентный индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей с солидными опухолями, с помощью которого можно ранжировать пациентов на группы по степени вероятности прогрессирования после проведенного системного цитостатического и локального с/без химиоперфузии легкого лечения и принимать решения по лечебной тактике, избегая необоснованных повторных оперативных вмешательств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Детям с солидными новообразованиями и вторичными изменениями в легких/плевре в дебюте заболевания лечебная тактика должна планироваться с добавлением в программу хорошо переносимого и безопасного комбинированного локального хирургического вмешательства с перфузией органа цитостатиком. В качестве перфузируемых препаратов, кроме хорошо известных цисплатина и мелфалана, можно использовать противоопухолевый антибиотик дактиномицин. Выбор химиопрепарата обычно продиктован нозологической структурой опухоли.

Всем детям с химиорезистентным злокачественным процессом с метастазами в легких/плевре с исчерпанными возможностями консервативного лечения необходимо предлагать комбинированную тактику локального воздействия в объеме метастазэктомии и изолированной химиоперфузии легкого/плевры с целью увеличения продолжительности и повышения качества жизни.

Шесть независимых факторов, выделенных при статистическом анализе, позволяют создать матрицу вероятности прогрессирования в легких на основании индекса риска прогрессирования заболевания в легких у детей с солидными опухолями. С помощью этого индекса проводится ранжирование пациентов в группы низкого, среднего и высокого риска прогрессирования, тем самым, создаются предпосылки для коррекции лечебной программы с персонализированным подходом. В группе низкого риска рассматривается возможность радикальных оперативных вмешательств в сочетании с системным лечением. Пациентам из групп среднего и высокого риска прогрессирования необходимо избегать повторных травматичных оперативных вмешательств больших объемов и ограничиться химиоиммунотерапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян, С.А. Теория вероятностей и прикладная статистика / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян // Москва: Юнити-Дана-е изд., , 2001. – 656 с.
2. Алиев, М. Д. Опыт использования методики изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии конечностей / М. Д. Алиев, Б. И. Долгушин, Л. В. Демидов [и др.] // Поволжский Онкологический Вестник. – 2012. - № 2. – С. 35-44
3. Беляев, А. М. Новые подходы к лечению злокачественных новообразований с использованием перфузионных технологий / А. М. Беляев, Г. И. Гафтон, Г. С. Киреева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. - № 2. – С. 214-220
4. Гафтон, Г.И. Непосредственные результаты лечения больных с меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечностей с применением изолированной регионарной химиоперфузии / Г.И. Гафтон, Н.В. Татьяничева, К.Ю. Сенчик [и др.] // Вопр. онкол. – 2012. – Т. 2 – С. 289-291.
5. Ковалев, В.И. Анализ результатов хирургического лечения легочных метастазов злокачественных новообразований у детей / В.И. Ковалев, Д.В. Ковалев, В.П. Нажимов [и др.] // Детская хирургия. – 2012. – № 1. – С. 19-24.
6. Левченко, Е.В. Оптимизация комбинированного лечения больных с метастатическим поражением легких сочетанием изолированной лёгочной химиоперфузии в условиях гипероксии с хирургическим удалением метастазов / Е. В. Левченко, А.И. Арсеньев, А.С. Барчук [и др.]. Учебное пособие – СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – с. 24.
7. Левченко, Е.В. Перфузия изолированного легкого цитостатиками. Первый опыт / Е.В. Левченко, Е.С. Тимофеева, К.Ю. Сенчик [и др.] // Вопр. Онкол. Протокол 478 – заседания научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области – 2011. – Т. 57, № 4. – С.

533.

8. Левченко, Е.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». – СПб., 2011. – С. 162-163.
9. Новиков, А.Н. О химиотерапии злокачественных опухолей методом перфузии / А.Н. Новиков, Н.Д. Гарин, К.В. Даниель-Бек [и др.] // Хирургия. – 1965. – Т. 4. – С. 3-9.
10. Петерсон, Б.Е. Регионарная химиотерапия рака легкого. Регионарная химиотерапия злокачественных опухолей, под редакцией Г.Е. Островерхова, Н.Н. Трапезникова / Б. Е. Петерсон, Е.Ф. Страпнадко, М.Б. Бычков // Медицина. – 1967. – С. 229-246.
11. Силков, В. Б. Хирургический этап в лечении метастатического поражения легких у детей / В. Б. Силков // Онкопедиатрия. Материалы Педиатрической секции VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ – 2014. - №4. – С. 67
12. Тимофеева, Е. С. Изолированная перфузия легкого цитостатиками / Е. С. Тимофеева, Е. В. Левченко, В. М. Моисеенко // Вопр. Онкол. – 2011. – Т. 57, № 2. – С. 147-154.
13. Харатишвили, Т. К. Регионарная химиотерапевтическая перфузия конечностей. Опыт РОНЦ им. Н. Н. Блохина / Т. К. Харатишвили, Д. В. Мартынков, С.В. Ширяев [и др.] // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2013. – № 1. – С. 1
14. Abel, R. M. Pulmonary metastasectomy for pediatric solid tumors / R. M. Abel, J. Brown, B. Moreland [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2004. – Vol. 20. – P. 630-632.

15. Andrassy, R. J. Synovial sarcoma in children: surgical lessons from a single institution and review of the literature / R.J. Andrassy, M.F. Okcu, S. Despa, R. B. Raney // *J. Am. Coll. Surg.* – 2001. – Vol. 192. – P. 305-313.
16. Appelqvist, P. Multiple thoracotomy combined with chemotherapy in metastatic adrenal cortical carcinoma: a case report and review of the literature / P. Appelqvist, S. Kostianinen // *J. surg. oncol.* – 1983. – Vol. 24. – P. 1-4.
17. Baldeyrou, P. Pulmonary metastases in children: the place of surgery / P. Baldeyrou, G. Lemoine, J. M. Zucker [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1984. – Vol. 19. – P. – 121-125.
18. Barrows, G. Treatment of lobar pulmonary metastasis in childhood cancer / G. Barrows, D.R. Kmetz // *J. Ky. Med. Assoc.* – 1975. – Vol. 73 №3. – P. – 367-370.
19. Beattie, E.J. Results of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades / E.J. Beattie, J.C. Harvey, R. Marcove [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 1991. – Vol. 46. – P. – 154-155.
20. Bielack, S.S. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: Presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients / S.S. Bielack, B. Kempf-Bielack, D. Branscheid [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 557- 565.
21. Black, C. T. Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors / C.T. Black, S. R. Luck, C.A. Musemeche, R. J. Andrassy // *J. Pediatr. Surg.* – 1991. – Vol. 26. – P. 1082-1085.
22. Briccoli, A. Surgery for lung metastases in Ewing's sarcoma of bone / A. Briccoli, M. Rocca, S. Ferrari [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 63-67.
23. Briccoli, A. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma / A. Briccoli, M. Rocca, M. Salone [et al.] // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 1721-1725.

24. Briccoli, A. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005 / A. Briccoli, M. Rocca, M. Salone [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2010. – Vol.19. – P. 193-199.
25. Buddingh, E.P. Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma / E.P. Buddingh, J.K. Anninga, M.I. Versteegh [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2010. – Vol. 54. – P. 216-221.
26. Carli, M. European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: Final results and analysis of prognostic factors / M. Carli, R. Colombatti, O. Oberlin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 4787-4794.
27. Challagundla, K.B. Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy / K.B. Challagundla, P.M. Wise, P. Neviani [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 2015. – Vol. 107. – doi: 10.1093/jnci/djv135.
28. Chang, A.E. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study / A.E. Chang, E.G. Schaner, D.M. Conkle [et al.] // *Cancer.* – 1979. – Vol. 43. – P. 913–916.
29. Chou, A.J. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group / A.J. Chou, E.S. Kleinerman, M.D. Krailo [et al.] // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115. – P. 5339-5348.
30. Cheng, C. Drug uptake in a rodent sarcoma model after intravenous injection or isolated lung perfusion of free/liposomal doxorubicin / C. Cheng, A. Haouala, T. Krueger [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 8. – P. 635-638.
31. Clifton, E.E. Treatment of lung metastases in children with combined therapy: surgery and/or irradiation and chemotherapy / E.E. Clifton, J.L. Pool // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1967. – Vol. 54, № 3. – P. 403-421.
32. Cowie, F. Lung involvement in neuroblastoma: incidence and characteristics

- / F.R. Cowie, R. Corbett, C. R, Pinkerton // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1997. – Vol. 28. – P. 429-432.
33. De Leon, D.D. Long-term (15 years) outcome in an infant with metastatic adrenocortical carcinoma / D.D. De Leon, B.J. Lange, D. Walterhouse, T. Moshang // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4452-4456.
34. Dillon, P. A prospective study of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in the pediatric age group / P. Dillon, H. Maurer, J. Jenkins [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1992. – Vol. 27. – P. 241-244.
35. DuBois, S.G. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival / S.G. DuBois, Y. Kalika, J.N. Lukens [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 1999. – Vol. 21. – P. 181-189.
36. Dubois, S.G. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project / S.G. DuBois, W.B. London, Y. Zhang [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2008. – Vol. 51. – P. 589-592.
37. Fernandez-Pineda, I. Patients with osteosarcoma with a single pulmonary nodule on computed tomography: a single-institution experience / I. Fernandez-Pineda, N.C. Daw, B. McCarville [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2012. – Vol. 47. – P. 1250-1254.
38. Fidler, I.J. The pathogenesis of cancer metastasis: the ‘seed and soil’ hypothesis revisited. *Nature reviews* / I.J. Fidler // *Cancer.* – 2003. – Vol. 3. – P. 453-458.
39. Fuchs, J. Analysis of sternotomy as treatment option for the resection of bilateral pulmonary metastases in pediatric solid tumors / J. Fuchs, G. Seitz, V. Ellerkamp [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 17. – P. 323-330.
40. Fuchs, J. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update / J. Fuchs, G. Seitz, R. Handgretinger [et al.] // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2012. – Vol. 21. – P. 79-87.
41. Gaffke, G. CT-guided resection of pulmonary metastases / G. Gaffke, C. Stroszczyński, B. Rau [et al.] // *RoFo.* – 2005. – Vol. 177. – P. 877-883.

42. Gelderblom, H. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials / H. Gelderblom, R.C. Jinks, M. Sydes [et al.] // *Eur. J. Cancer B Oral. Oncol.* – 2011. – Vol. 47. – P. 895-902.
43. Gow, K.W. Minimally invasive thoracoscopic ultrasound for localization of pulmonary nodules in children / K.W. Gow, D.F. Saad, C. Koontz, M.L. Wulkan // *J. Pediatr. Surg.* – 2008. – Vol. 43. – P. 2315-2322.
44. Green, D.M. Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study / D.M. Green, J.Z. Finklestein, M.E. Tefft, P. Norkool // *Cancer.* – 1989. – Vol. 63. – P. 450-453.
45. Green, D.M. The role of surgical excision in the management of relapsed Wilms' tumor patients with pulmonary metastases: a report from the National Wilms' Tumor Study / D.M. Green, N.E. Breslow, Y. Ii [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1991. – Vol. 26. – P. 728-733.
46. Green, D.M. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group / D.M. Green, N.E. Breslow, J.B. Beckwith [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 237-245.
47. Green, D.M. Pulmonary disease after treatment for Wilms tumor: a report from the national wilms tumor long-term follow-up study / D.M. Green, J.M. Lange, A. Qu [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2013. – Vol. 60. – P. 1721- 1726.
48. Green, D.M. Wilms' tumour / D.M. Green // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 33. – P. 409-418.
49. Gulack, B.C. Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base (NCDB) / B.C. Gulack, D.M. Green [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2016. – Vol. 51. – P. 172-177.

50. Harting, M.T. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma / M.T. Harting, M.L. Blakely, N. Jaffe [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 41. – P. 194-199.
51. Heaton, T.E. Surgical treatment of pulmonary metastases in pediatric solid tumors / T. E. Heaton, A.M. Davidoff // *Semin. Pediatr. Surger.* – 2016. – Vol. 25, № 5. – P. 311-317.
52. Hendriks, J.M.H. Isolated lung perfusion with melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma / J.M.H. Hendriks, P. Van Schil, A. Van Oosterom [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 1999. – Vol. 31. – P. 267-271.
53. Hendriks, J.M.H. Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases / J.M.H. Hendriks, P.E.Y. Van Schil // *Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 7, №1. – P. 59-63.
54. Heij, H.A. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children / H.A. Heij, A. Vos, J. Kraker [et al.] // *Surgery.* – 1994. – Vol. 115. – P. 687-693.
55. Hoshino, A. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis / A. Hoshino, B. Costa-Silva, T. L. Shen [et al.] // *Nature.* – 2015. – Vol. 527. – P. 329-335.
56. Jerez, S. Proteomic Analysis of Exosomes and Exosome-Free Conditioned Media From Human Osteosarcoma Cell Lines Reveals Secretion of Proteins Related to Tumor Progression / S. Jerez, H. Araya, R. Thaler [et al.] // *J. Cell Biochem. Suppl.* – 2016. – Vol. 118(2). – P. 351-360.
57. Kammen, B.F. Pulmonary metastases at diagnosis of neuroblastoma in pediatric patients: CT findings and prognosis / B.F. Kammen, K.K. Matthay, P. Pacharn [et al.] // *AJR.* – 2001. – Vol. 176. – P. 755-759.
58. Kaplan, E.L. Non parametric estimation from incomplete observation / E.L. Kaplan, P. Meier // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1958. – Vol. 53. – P. 185-206.
59. Kaplan, R.N. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors

- initiate the pre-metastatic niche / R.N. Kaplan, R.D. Riba, S. Zacharoulis [et al.] // *Nature*. – 2005. – Vol. 438. – P. 820-827.
60. Karplus, G. Should contralateral exploratory thoracotomy be advocated for children with osteosarcoma and early unilateral pulmonary metastases? / G. Karplus, M. B. McCarville, M. P. Smeltzer [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2009. – Vol. 44. – P. 665-671.
61. Kayton, M.L. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma / M.L. Kayton, G. Karplus, A. G. Huvos [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 41. – P. 200-206.
62. Kayton, M.L. Clinical presentation, treatment, and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents, and young adults / M.L. Kayton, P. Meyers, L.H. Wexler, W.L. Gerald, M. P. LaQuaglia // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 41. – P. 187-193.
63. Kayton, M.L. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients / M.L. Kayton // *Thorac. Surg. Clin.* – 2006. – Vol. 16. – P. 167-183.
64. Kilman, J.W. Surgical resection for pulmonary metastases in children / J.W. Kilman, M.W. Kronenberg, J.A. O'Neill, K.P. Klassen // *Arch Surg.* – 1969. – Vol. 99. – P. 158-165.
65. Kwauk, S. Pulmonary metastases from adrenal cortical carcinoma: results of resection / S. Kwauk, M. Burt // *J. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 53. – P. 243-246.
66. Ladenstein, R. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-Ewing 99 trial / R. Ladenstein, U. Pötschger, M. C. Le Deley [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 3284-3291.
67. Lange, J.M. Breast cancer in female survivors of Wilms tumor: a report from the national Wilms tumor late effects study / J.M. Lange, J.R. Takashima, S.M. Peterson [et al.] // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120. – P. 3722-3730.
68. Leary, S.E. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience / S.E. Leary, A.W. Wozniak,

- C.A. Billups, [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119. – P. 2645-2653.
69. Letourneau, P.A. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival / P.A. Letourneau, B. Shackett, L. Xiao [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 46. – P. 332-335.
70. Letourneau, P.A. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival / P.A. Letourneau, B. Shackett, L. Xiao [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 46. – P. 332-335.
71. Lindsey, B.A. Osteosarcoma Overview / B. A. Lindsey, J. E. Markel, E. Kleinerman // *Rheumatol. Int.* - 2016. – Vol. 4, №1. – P. 25-43.
72. Marcove, R.C. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one: a review of one hundred and forty-five operative cases / R.C. Marcove, V. Mike, J.V. Hajek [et al.] // *J. Bone Joint. Surg. Am.* – 1970. – Vol. 52, №3. – P. 411-423.
73. Martini, N. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma / N. Martini, G. Huvos, V. Mike [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1971. – Vol. 12. – P. 271-280.
74. Matsunaga, T. Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma / T. Matsunaga, F. Sasaki, M. Ohira [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2003. – Vol. 19. – P. 142-146.
75. McCarville, M.B. Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules with helical chest CT in children with malignant solid tumors / M.B. McCarville, H.M. Lederman, V.M. Santana [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239. – P. 514-520.
76. McCarville, M.B. Prognostic factors and imaging patterns of recurrent pulmonary nodules after thoracotomy in children with osteosarcoma / M.B. McCarville, S.C. Kaste, A.M. Cain [et al.] // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91. – P. 1170-1176.
77. Meyers, P.A. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survivala report from the Children's Oncology Group / P.A. Meyers, C.L. Schwartz, M.D. Krailo [et al.] // *J.*

- Clinical. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 633-638.
78. Meyers, P.A. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation / P.A. Meyers, G. Heller, J.H. Healey [et al.] // J. Clin. Oncol. –1993. – Vol.11. – P. 449-453.
79. Meyers, R.L. Surgical resection of pulmonary metastatic lesions in children with hepatoblastoma / R.L. Meyers, H.M. Katzenstein, M. Krailo [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2007. –Vol. 42. – P. 2050-2056.
80. Miller, I.V. First identification of Ewing's sarcoma-derived extracellular vesicles and exploration of their biological and potential diagnostic implications / I.V. Miller, G. Raposo, U. Welsch [et al.] // Biol. Cell. – 2013. – Vol. 105. – P. 289-303.
81. Miser, J.S. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: Evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy—A report from the children's Oncology Group / J.S. Miser, R.E. Goldsby, Z. Chen [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2007. – Vol. 49. – P. 894-900.
82. Nawata, S. Isolated lung perfusion with melphalan for the treatment of metastatic pulmonary sarcoma / S. Nawata, H. M. Ross, T. Van Hoof [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 112, №6. – P. 542-547.
83. Paget, S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast / S. Paget // Cancer Metastasis Rev. – 1989. – Vol. 8. – P. 98-101.
84. Pappo, A.S. Metastatic nonrhabdomyosarcomatous soft-tissue sarcomas in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience / A.S. Pappo, B.N. Rao, J.J. Jenkins [et al.] // Medical Pediatr. Oncol. – 1999. – Vol. 33. – P. 76-82.
85. Parida, L. Thoracoscopic resection of computed tomography-localized lung nodules in children / L. Parida, I. Fernandez-Pineda, J. Uffman [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol. 48. – P. 750-756.
86. Parsons, A.M. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? / A.M. Parsons, F.C.

- Detterbeck, L.A. Parker // *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 78. – P. 1910-1916.
87. Partrick, D.A. Successful thoracoscopic lung biopsy in children utilizing preoperative CT-guided localization / D.A. Partrick, D.D. Bensard, D.H. Teitelbaum [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2002. – Vol. 37. – P. 970-973.
88. Pastorino, U. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases / M. Buyse, G. Friedel [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 133. – P. 37-49.
89. Paulussen, M. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients / M. Paulussen, S. Ahrens, A. W. Craft [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 3044-3052.
90. Putnam, J.B.Jr. New and evolving treatment methods for pulmonary metastases / J.B.Jr. Putnam // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 14. – P. 49-56.
91. Raciborska, A. Management and follow-up of Ewing sarcoma patients with isolated lung metastases / A. Raciborska, K. Biliska, M. Rychlowska-Pruszynska [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2016. – Vol. 51. – P. 1067-1071.
92. Richardson, W.R. Progress in pediatric cancer surgery / W.R. Richardson // *Arch. Surg.* – 1961. – Vol. 82. – P. 641-655.
93. Rodeberg, D. Characteristics and outcomes of rhabdomyosarcoma patients with isolated lung metastases from IRS-IV / D. Rodeberg, C. Arndt, J. Breneman [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2005. – Vol. 40. – P. 256-262.
94. Rosenfield, N.S. CT differentiation of benign and malignant lung nodules in children / N.S. Rosenfield, M.S. Keller, R.I. Markowitz [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1992. – Vol. 27. – P. 459-461.
95. Schnater, J.M. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group / J.M. Schnater,

- D.C. Aronson, J. Plaschkes [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94. – P. 1111-1120.
96. Schröder, C. Technique and results of hyperthermic isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis / C. Schröder, S. Fisher, A. Pieck [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 22. – P. 41-46.
97. Schulick, R.D. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma / R.D. Schulick, M.F. Brennan // *Ann. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 6. – P. 719-726.
98. Semeraro, M. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome--experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) / M. Semeraro, S. Branchereau, R. Maibach [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – P. 915-922.
99. Slade, A.D. Effect of concurrent metastatic disease on survival in children and adolescents undergoing lung resection for metastatic osteosarcoma / A.D. Slade, C. L. Warneke, D. P. Hughes [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2015. – Vol. 50. – P. 157-160.
100. Spillane, A.J. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment / A.J. Spillane, R.A. Hern, I.R. Judson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 3794-3803.
101. Su, W.T. Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases / W.T. Su, J. Chewning, S. Abramson S [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2004. – Vol. 39. – P. 418-423.
102. Temeck, B.K. Metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies: results and prognostic factors / B.K. Temeck, L.H. Wexler, S.M. Steinberg [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 59. –P. 1385-1389.
103. Torre, W. Current role for resection of thoracic metastases in children and young adults—do we need different strategies for this population? / W. Torre, N. Rodriguez-Spiteri, L. Sierrasesumaga // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 52. – P. 90-95.

104. Thomford, N.R. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. / N. R. Thomford, L.B. Woolner, O.T. Clagett // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. -1965. – Vol. 49. – P. 357-363.
105. Tronc, F. Prognostic factors and long-term results of pulmonary metastasectomy for pediatric histologies / F. Tronc, C. Conter, P. Marec – Berard [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2008. – Vol. 34. – P. 1240-1246.
106. Uchiyama, M. A study of therapy for pediatric hepatoblastoma: prevention and treatment of pulmonary metastasis. European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery / P.E. Van Schil, M. Iwafuchi, M. Naito [et al.] // Z. Kinderchir. – 1999. – Vol. 9. – P. 142-145.
107. Van Schil, P.E. Surgical treatment for pulmonary metastases. // Acta. Clin. Belg. – 2002. – Vol. 57, № 6. – P. 333-339.
108. Van Schil, P.E. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases / P.E. Van Schil, J.M. Hendriks, B.P. Van Putte [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. – 2008. – Vol. 33. – P. 487-496.
109. Verschuur, A. Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy / A. Verschuur, H. Van Tinteren, N. Graf [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 3533-3539.
110. Waldhausen, J.H. Needle localization for thoracoscopic resection of small pulmonary nodules in children / J.H. Waldhausen, D.W. Shaw, D.G. Hall, R.S. Sawin // J. Pediatr. Surg. – 1997. – Vol. 32. – P. 1624–1625.
111. Warmann, S.W. Tumor Biology Influences the Prognosis of nephroblastoma Patients with Primary Pulmonary metastases: Results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH / S.W. Warmann, R. Furtwängler, G. Blumenstock [et al.] // Ann. Surg. – 2011. – Vol. 254. – P. 155-162.
112. Weigel, B.J. Intensive Multiagent Therapy, Including Dose- Compressed

- Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group / B.J. Weigel, E. Lyden, J.R. Anderson [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 117-122.
113. White, J.F. Surgical excision of pulmonary metastases / J.F. White, W. Krivit // Pediatrics. – 1962. – Vol. 29. – P. 927-932.
114. Yeh, S.D. I therapy for pediatric thyroid cancer / M.P. La Quaglia, S.D. Yeh // Semin. Pediatr. Surg. – 1997. – Vol. 6 №3. – P. 128-33.
115. Zweig, M.H. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // Clin. Chem. – 1993. – №39(4). – P. 561-577.