

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ван Тин**

**ОПТИМИЗАЦИЯ  
ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЁГКОГО  
МЕЛФАЛАНОМ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ  
ТОМОГРАФИИ**

**Диссертация**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

по специальностям: 14.01.12 – онкология,  
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Научные руководители:

доктор медицинских наук

доктор медицинских наук

Левченко Евгений Владимирович

Мищенко Андрей Владимирович

Санкт-Петербург,

2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| <b>Введение</b> .....   | 4  |
| <b>Глава 1. Легочные метастазы: эволюция технологий лечения</b><br>(обзор литературы) ..... | 10 |
| 1.1. Эпидемиологические сведения. ....  | 10 |
| 1.2. Некоторые молекулярные механизмы метастазирования в легкие. ....                       | 11 |
| 1.3. Развитие технологий лечения легочных метастазов.....                                   | 13 |
| 1.3.1. Хирургическое лечение легочных метастазов .....                                      | 15 |
| 1.3.2. Физические методы абляции легочных метастазов.....                                   | 20 |
| 1.3.3. Системная химиотерапия легочных метастазов.....                                      | 21 |
| 1.3.4. Регионарная химиотерапия легочных метастазов.....                                    | 24 |
| 1.3.5. Изолированная химиоперфузия легкого без метастазэктомии ...                          | 25 |
| 1.3.6. Изолированная химиоперфузия легкого с метастазэктомией. . .                          | 26 |
| 1.3.7. Легочная токсичность ИХПЛ и выбор дозы цитостатика.....                              | 30 |
| <b>2. Глава 2. Материал и методы исследования.</b> . . . . .                                | 34 |
| 2.1. Экспериментальная часть исследования.....  | 34 |
| 2.1.1. Фантомы для экспериментального изучения КТ- денситометрии<br>.....                   | 34 |
| 2.2. Клиническая часть исследования: дизайн и критерии включения<br>пациентов .....         | 35 |
| 2.3. Предоперационное обследование больных .....  | 38 |
| 2.4. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование. .                       | 39 |
| 2.5. КТ органов груди.....  | 41 |
| 2.6. Расчет дозы мелфалана для ИХПЛ на основе КТ-денситометрии<br>легкого.....              | 43 |
| 2.7. Методика выполнения метастазэктомии с ИХПЛ.....  | 44 |
| 2.8. Статистическая обработка результатов. ....   | 51 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Глава 3. Определение индивидуальной дозы мелфалана по компьютерной денситометрии легких</b> . . . . .                                | 52 |
| 3.1. Объем легкого как основа для расчета дозы мелфалана при выполнении изолированной химиоперфузии легкого. . . . .                    | 52 |
| 3.1.1. Площадь поверхности тела. . . . .  | 53 |
| 3.1.2. Функция внешнего дыхания. . . . .  | 54 |
| 3.1.3. КТ-денситометрия с контрастным усилением. . . . .  | 56 |
| 3.1.3.1. Физические принципы измерения рентгеновской плотности и причины погрешностей КТ-денситометрии. . . . .                         | 56 |
| 3.1.3.2. Результаты экспериментального изучения КТ- денситометрии на фантомах. . . . .  | 60 |
| 3.1.3.3. КТ-денситометрия как метод измерения легочного объема . . . . .  | 66 |
| 3.2. Расчет индивидуальной дозы мелфалана. . . . .  | 70 |
| <br>  |    |
| <b>Глава 4. Результаты применения методики индивидуального дозирования мелфалана для изолированной химиоперфузии лёгкого.</b> . . . . . | 73 |
| 4.1. Системная токсичность мелфалана в основной и контрольной группах. . . . .  | 73 |
| 4.2. Локальная токсичность мелфалана и постперфузионный отек легкого. . . . .   | 76 |
| 4.3. Лечебная эффективность ИХПЛ с индивидуальным расчетом дозировок мелфалана. . . . .   | 78 |
| <br>  |    |
| <b>Заключение.</b> . . . . .  | 80 |
| <b>Выводы.</b> . . . . .  | 83 |
| <b>Практические рекомендации.</b> . . . . .   | 84 |
| <b>Список литературы.</b> . . . . .   | 85 |

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

|      |   |
|------|---|
| АЛТ  | - аланинаминотрансфераза  |
| АПТВ | - активированное парциальное тромбопластиновое время                                      |
| АСТ  | - аспартатаминотрансфераза  |
| ВТС  | - видеоторакоскопия   |
| ДНК  | - дезоксирибонуклеиновая кислота  |
| ИХПЛ | - изолированная химиоперфузия легкого   |
| МРТ  | - магнитно-резонансная томография   |
| ОФВ1 | - объём форсированного выдоха за первую секунду   |
| ПХТ  | - полихимиотерапия  |
| КТ   | - компьютерная томография   |
| СОЭ  | - скорость оседания эритроцитов   |
| ТЭЛА | - тромбоэмболия лёгочной артерии  |
| УЗИ  | - ультразвуковое исследование   |
| АJCC | - American Joint Committee on Cancer – Американский объединенный комитет по раку          |
| AUC  | - Area Under Curve – площадь под кривой концентрация-время                                |
| BSA  | - Body Surface Area - площадь поверхности тела  |
| ECOG | - Eastern Cooperative Oncology Group  |
| IMRT | - Intensive-Modulated Radiation Therapy - модулированная по интенсивности лучевая терапия |
| NCCN | - National Comprehensive Cancer Network - Национальная онкологическая сеть                |
| UICC | - Union for International Cancer Control - Международный Противораковый Союз              |
| SBRT | - Stereotactic Body Radiation Therapy –Стереотаксическая лучевая терапия                  |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Лечение злокачественных опухолей в стадии метастазирования является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. При гематогенной диссеминации большинства опухолей лёгкие являются особенно часто поражаемым органом [25]. У ряда больных на определенном, иногда достаточно продолжительном этапе развития опухолевого процесса легочные метастазы могут являться единственным клиническим проявлением заболевания.

До настоящего времени хирургическое вмешательство рассматривалось как наиболее эффективный метод оказания помощи пациентам с изолированными легочными метастазами при многих типах злокачественных опухолей. Однако примерно у трети больных после метастазэктомии возникают местные рецидивы, которые обусловлены наличием остающихся микрометастазов [114]. В таких случаях приходится выполнять повторные оперативные вмешательства, которые отличаются повышенной травматичностью и нередко осложненным послеоперационным течением.

На сегодняшний день более перспективным методом является комбинированное лечение, состоящее из хирургического компонента (метастазэктомия) в сочетании с изолированной перфузией легкого высокими дозами противоопухолевых препаратов, направленной на элиминирование микрометастазов.

Согласно литературным данным, изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ) является эффективной, воспроизводимой и относительно безопасной процедурой, способной улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов [18, 44, 57]. Особое внимание авторы исследований по ИХПЛ уделяют изучению возможностей применения

различных противоопухолевых препаратов и поиску их максимально переносимых доз. Так, максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии лёгкого составляет 60 мг при температуре перфузионного раствора 37<sup>0</sup>С [57]. По мнению Тимофеевой Е.С., оптимальной для нормотермической ИХПЛ является пропорциональная массе тела пациента доза 30-50 мг мелфалана, с учетом объёма ранее проводившихся операций на лёгочной ткани [22]. Другие авторы предлагают применять единую дозу, равную 45мг мелфалана, независимо от антропометрических характеристик пациента [44].

Правильная дозировка химиопрепарата является основой эффективности лечения, обеспечивая максимальный противоопухолевый эффект и приемлемую локальную и системную токсичность. Существующие методы расчета дозы мелфалана основываются только на антропометрических характеристиках пациента и не учитывают индивидуальные физические параметры перфузируемого лёгкого (масса, объем), а также их сокращение вследствие ранее выполненных операций.

Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости разработки новых методов определения индивидуальной дозировки цитостатиков для ИХПЛ с учётом объёма лёгкого и его сосудистого русла, что могло бы повысить эффективность и безопасность ИХПЛ.

### **Цель работы**

Улучшение результатов комбинированного лечения больных с легочными метастазами, включающего метастазэктомию с изолированной химиоперфузией легких мелфаланом, путем индивидуализации дозы цитостатика по данным КТ- денситометрии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности КТ-денситометрии легких и связь показателей рентгеновской плотности с физическим объемом легкого.
2. Разработать способ индивидуального дозирования мелфалана для изолированной нормотермической химиоперфузии легкого по КТ-денситометрии легких
3. Оценить переносимость и токсичность методики изолированной химиоперфузии легкого с дозированием мелфалана по предлагаемому методу.
4. Изучить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений при использовании ИХПЛ с разработанной индивидуальной дозировкой в сравнении с применением стандартной фиксированной дозы мелфалана.
5. Сравнить эффективность предлагаемой и традиционной методик ИХПЛ мелфаланом по критериям общей и безрецидивной выживаемости.

### **Научная новизна**

1. Впервые для изолированной химиоперфузии легкого разработана методика определения дозы мелфалана в зависимости от объема легкого по данным КТ (Патент № 2654417 от 17.05.2018 г.)
2. Изучены некоторые недокументированные особенности измерения плотности рентгеновского изображения при КТ-денситометрии.
3. Разработана методика расчета дозы мелфалана для изолированной химиоперфузии легкого на основании рентгеновской плотности перфузируемого легкого по данным КТ с внутривенным болюсным контрастированием.

4. Получена оценка частоты развития постперфузионного отека легкого и системных осложнений ИХПЛ при индивидуальном дозировании мелфалана по КТ-денситометрии.
5. Изучена эффективность метастазэктомии с ИХПЛ при индивидуальном дозировании мелфалана по КТ-денситометрии.

### **Практическая значимость**

Результаты исследования направлены на повышение эффективности комбинированного лечения изолированных легочных метастазов за счет сокращения числа клинически значимых форм постперфузионного отека легких при сохранении высокой терапевтической эффективности ИХПЛ.

Разработанный метод дозирования цитостатика может быть использован при проведении ИХПЛ в специализированных стационарах.

### **Апробация работы**

Доклады по материалам диссертации были представлены на конференциях научного отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, на 30st EACTS Annual Meeting in Amsterdam, Isolated Lung Perfusion Working Group, на IV международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии», СПб 2016, IV Европейская школа торакальной хирургии, Краснодар 2017, на 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Moscow 2018, IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые Ночи – 2018».

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендуемых ВАК.



## **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты настоящего исследования используются при лечении больных с изолированным метастатическим поражением лёгких в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

## **Объём и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы, 2 главы, содержащих результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 37 рисунков и 11 таблиц. Список используемой литературы включает 125 источников (25 русскоязычных и 100 англоязычных). Текст диссертации изложен на 98 страницах.

## **Положения, выносимые на защиту:**

1. Применяемый способ индивидуального расчета дозы мелфалана по данным КТ-денситометрии является воспроизводимым и безопасным
2. Индивидуальное дозирование мелфалана для ИХПЛ практически не изменяет среднюю применяемую дозу цитостатика ( $50,4 \pm 5,7$  мг против фиксированной дозы 50,0 мг)
3. Индивидуальное дозирование мелфалана по КТ денситометрии достоверно понижает частоту клинически значимого постперфузионного отека легкого
4. Индивидуальное дозирование мелфалана не изменяет эффективности ИХПЛ по критериям общей и безрецидивной выживаемости.

Автор выражает глубокую признательность научному руководителю доктору медицинских наук, профессору кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, заведующему хирургическим торакальным отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Левченко Евгению Владимировичу**

## **ГЛАВА 1.**

### **ЛЕГОЧНЫЕ МЕТАСТАЗЫ: ЭВОЛЮЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

#### **1.1. Эпидемиологические сведения**

Лечение злокачественных опухолей в стадии метастазирования является одной из важных проблем современной онкологии, поскольку именно метастазы являются главной причиной смерти онкологических больных [1-3]. По данным Каприна А.Д. и соавт., от злокачественных опухолей в России ежегодно умирает более 295 тыс. человек, что составляет 15,6% в структуре смертности населения [8]. В Санкт-Петербурге в 2016 году число первичных случаев злокачественных новообразований составило 25935. Онкологические заболевания в 2016 году стали причиной смерти 13307 человек - 22,4% в общей структуре смертности населения в городе. [16]. В Китайской Народной Республике в 2012 году было выявлено около 3 млн. новых случаев, в этом же году от онкологических заболеваний умерло 2,2 млн. человек [49].

Легкие являются одним из наиболее часто поражаемых органов при метастазировании злокачественных опухолей [20, 112, 119]. По данным литературы, метастазы в паренхиме легких определяются у 8 – 36% больных злокачественными новообразованиями [2, 3, 14, 73]. Результаты аутопсий свидетельствуют о том, что более половины пациентов, страдавших онкологическими заболеваниями, имели легочные метастазы [2, 15].

У определенной категории больных, успешно излеченных от первичной злокачественной опухоли, метастазы в легких в течение длительного времени могут оставаться единственным, а иногда и последним проявлением заболевания [1, 15, 20]. Такой клинический вариант гематогенной диссеминации принято называть изолированным

метастатическим поражением легких (изолированными легочными метастазами).

Без лечения прогноз для пациентов с легочными метастазами является неблагоприятным: 5-летняя выживаемость не превышает 5% [18, 25].

## **1.2. Некоторые молекулярные механизмы метастазирования в легкие**

В последние годы самое пристальное внимание уделяется изучению молекулярно-биологических механизмов метастазирования. Установлено, что развитие злокачественных опухолей связано с мутациями около 1000 известных канцер-ассоциированных генов, в т.ч. более 250 онкогенов и около 700 генов-супрессоров [120]. Нарушения включают изменения числа копий генов, одиночные нуклеотидные вариации, транслокации и эпигенетические модуляции экспрессии. Следует отметить, что геномные вариации являются не только маркерами опухолевой прогрессии, но и обеспечивают её. Для метастазирования необходимы специфические геномные изменения. В Memorial Sloan Kettering Cancer Center недавно был инициирован проект MSK-ИМПАКТ, в рамках которого осуществлялось крупномасштабное проспективное секвенирование генов с использованием образцов опухоли от более чем 10 000 пациентов с прогрессирующим раком (341 ген в 2 809 опухолях и 410 генов в 8 136 опухолях) [126]. Около половины образцов были получены из метастатических опухолей. Данные проекта MSK-ИМПАКТ выявили неизменно важную роль мутаций в генах *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA* и *BRAF* в метастатических опухолях.

В другом недавнем анализе при полногеномном секвенировании опухолей 500 пациентов с метастазами также было подтверждено, что *TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA* и *RBI* являлись наиболее частыми мутированными генами при метастатическом раке [99]. Помимо соматических мутаций были

также идентифицированы герминативные мутации *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *MUTYH*, которые оказались специфически связаны с метастатическими опухолями. Эти мутированные гены обычно участвуют в путях репарации ДНК.

Генетические особенности метастатических опухолей также изучались путем сравнения серийных биоптатов при прогрессировании опухоли у одного и того же пациента [31, 72, 74, 121]. Эти исследования подтвердили клональную эволюцию, дивергенцию и независимое развитие метастатических клонов. Дополнительные мутации, отсутствовавшие в первичных опухолях, выявлялись в метастазах и носили органоспецифичный характер. При секвенировании серийных образцов первичного, местно рецидивирующего и метастатического рака молочной железы, было отмечено, что метастатические клоны продолжают накапливать мутации [121]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что метастазы генетически отличаются от первичных опухолей, хотя окончательно не ясно, являются ли дополнительные мутации обязательными предпосылками для метастазирования.

Систематический геномный анализ метастатических и неметастатических опухолевых клеток выявил транскрипционную программу, включающую каскад CD109-Jak-Stat3 в качестве критического регулятора метастатической способности. Были идентифицированы транскриптомные сигнатуры, управляющие органоспецифическим метастазированием [30, 81]. Специфика транскриптома метастатических опухолевых клеток предполагает особые фенотипические, а не генотипические требования для формирования метастазов [51].

Причины избирательного метастатического поражения легких окончательно не изучены. Все больше подтверждений находит теория гистотропности опухолевых клеток (теория метастатической ниши), согласно которой, опухолевые клетки способны пролиферировать только в тканях с

достаточно высоким уровнем факторов роста, например EGFR, VEGFR или трансферриноподобного гликопротеина в легких и головном мозге [76, 87]. Опухолевые клетки способны экспрессировать ряд хемокиновых рецепторов к белкам вполне определенных органов и тканей [38, 83]. Молекулы адгезии, экспрессируемые эндотелиальными клетками, привлекают попавшие в кровотоки опухолевые клетки к конкретным органам и обеспечивают фиксацию к стенке сосудов [65].

Помимо того, что через легочные капилляры проходит вся собираемая из большого круга кровообращения кровь, легкие являются специфической нишей, благоприятной для фиксации и активации поступающих в кровотоки стволовых опухолевых клеток. Именно в легочной нише метастазирования наблюдается повышенная экспрессия тканевых факторов роста и хемокинов S100A8 и S100A9 и SAA3 – эндогенных лигандов Toll-like рецептора TLR4, играющего ключевую роль в формировании легочных метастазов [71,75,76].

Несмотря на то, что многие скрытые механизмы биологии метастазирования постепенно выходят из тени, до настоящего времени не разработаны какие-либо практические стратегии, направленные на предотвращение и подавление процесса метастазирования. В этой связи исключительную клиническую значимость приобретают технологии лечения тканевой и органной диссеминации.

### **1.3. Развитие технологий лечения легочных метастазов**

Развитие медицинских технологий радикально отразилось на методах воздействия на органные метастазы, в том числе легочные. До появления цитостатиков единственным способом лечения являлось хирургическое удаление метастатических очагов, которое хотя и несколько повышало выживаемость больных, но сопровождалось большим количеством местных

рецидивов. Химиотерапия значительно улучшила результаты лечения высокочувствительных метастатических опухолей, однако для основной массы метастатических поражений её эффективность оказалась недостаточной и была ограничена системной токсичностью применяемых препаратов. Обнадеживающе выглядели попытки высокодозной неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением, апробированные при легочных метастазах сарком и колоректального рака [28, 110], однако и этот вид комбинированного лечения мало повлиял на частоту местных рецидивов и общую выживаемость больных.

Низкая эффективность стандартных доз химиопрепаратов и желание повысить локальную экспозицию к применяемому цитостатику привело к разработке методов регионарной химиотерапии, в частности введения препарата непосредственно в легочную артерию на стороне поражения путем её катетеризации [53]. Однако такая методика, хотя и повышала легочную экспозицию к препарату, не устраняла его системную токсичность. Дальнейшее развитие регионарной химиотерапии закономерно привело к созданию более инвазивной технологии – изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) с использованием высоких доз цитостатиков и временным отключением легкого от системного кровообращения, созданием максимально переносимой лекарственной экспозиции и последующим отмыванием химиопрепарата из сосудистого русла легкого [114]. Наиболее эффективной на сегодняшний день оказалась технология комбинированного лечения, сочетающая хирургическое удаление определяемых метастатических очагов с ИХПЛ.

### 1.3.1. Хирургическое лечение легочных метастазов

Первые успешные попытки хирургического удаления легочных метастазов были предприняты в 40-х годах прошлого века [100].

В 1965 г. Thomford et al. сформулировали критерии отбора больных для хирургического лечения легочных метастазов. К этим критериям были отнесены: полное излечение первичной опухоли, наличие метастазов только в легких, удовлетворительные функциональные резервы больного, возможность полного удаления всех метастатических очагов из легкого [22]. Эти критерии остаются вполне актуальными и на сегодняшний день [48]. Однако результаты только хирургического лечения больных с метастазами в легких не могут быть расценены как удовлетворительные. Так, при хирургическом лечении изолированных легочных метастазов меланомы пятилетняя выживаемость составляет всего 35% [106], при метастазах злокачественных опухолей головы и шеи – 26-59% [107], при поражении легких метастазами сарком мягких тканей – 29-37% [36, 92], остеосарком – 38-49% [34, 46], рака почки – 35-47% [65]. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения легочных метастазов колоректального рака составляет от 39 до 46% [102, 119]. Следует отметить, что в перечисленных работах, максимальное количество удаляемых метастазов из одного легкого не превышало 10, при среднем значении от 2 до 3-х.

Метастазы в легких характерны для многих злокачественных опухолей, иногда являясь единственной метастатической локализацией. Обширный опыт применения метастазэктомии из лёгких при опухолях различных первичных локализаций подтверждает, что удаление метастатических очагов способно увеличить выживаемость [29, 37, 40, 85,]. Выполнение метастазэктомии из лёгких при их изолированном метастатическом поражении становится общепринятым лечебным подходом [47, 84, 93, 96].

Тем не менее, до сих пор практически отсутствуют рандомизированные исследования её эффективности по сравнению с другими методами лечения,



такими как химиотерапия и стереотаксическая ЛТ [111]. Несмотря на сложности в первую очередь этического характера, следует отметить, что одно из таких исследований начато в Великобритании для пациентов с метастатическим колоректальным раком (PulMiCC trial, NCT01106261). Пациенты случайным образом распределяются в группы для легочной метастазэктомии или активного мониторинга. [91]. Полученные предварительные результаты указывают, что метастазэктомия значительно повышает общую и безрецидивную выживаемость. Так, в обзор, выполненный на основании данных International Registry of Lung Metastases, были включены 4572 пациента, подвергшихся легочной метастазэктомии [91]. Общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила соответственно 36%, 26% и 22%. Факторами благоприятного прогноза в этом исследовании оказались поражение лёгких при герминогенных опухолях, интервал без прогрессирования больше 36 месяцев и солитарный характер метастатического поражения.

Полученные результаты были подтверждены в недавнем исследовании Chudgar et al. на материале Memorial Sloan Kettering Cancer Center. За 25-летний период 539 пациентам выполнено 760 метастазэктомий по поводу легочных метастазов саркомы мягких тканей. Несмотря на то, что медиана безрецидивной выживаемости составила 6,8 месяцев, 34% пациентов прожили пять лет, а 23% - семь лет [40].

Интерес представляет ретроспективное исследование Hornbech et al., в которое были включены данные о 178 пациентах, перенесших 256 метастазэктомий из лёгких, в т.ч. с полным удалением всех метастазов в 248 случаях [60]. Пятилетняя выживаемость была самой высокой при карциноме почек - 51,4%, далее следовали карцинома толстой или прямой кишки - 50,3%, саркома - 21,7% и меланома - 25%.

В работе Younes et al. на материале 440 метастазэктомий в мультивариантной модели были изучены факторы, влияющие на

выживаемость пациентов [125]. В число независимых статистически значимых переменных вошли сроки появления метастазов, их количество на КТ, удаленное на операции число метастазов, размер наибольшего узла, гистологический тип опухоли.

Основной причиной неудовлетворительных результатов метастазэктомий является высокая частота локальных рецидивов в оперированном легком, которая связана с количеством метастатических узлов. Несмотря на макроскопически полную резекцию, частота рецидива в оперированном лёгком достигает 41% - 68% [58, 91, 92]. Рецидивирование в оперированном лёгком является достаточно серьезной проблемой, поскольку, из-за снижения дыхательной функции не всем пациентам возможно выполнить повторную метастазэктомию.

#### *Показания и противопоказания к легочной метастазэктомии.*

Согласно современным представлениям, критериями отбора пациентов для метастазэктомии являются: доступность метастатических очагов для полного удаления (по данным компьютерной томографии); техническая осуществимость метастазэктомии; первичная опухоль должна быть удалена и находиться под контролем без признаков рецидива; достаточные сердечно-лёгочные резервы пациента; отсутствие внелегочных метастазов [25, 48, 63, 69].

К противопоказаниям для метастазэктомии чаще всего относят наличие экстрапульмональных проявлений заболевания, наличие плеврального выпота, рентгенологических признаков поражения лимфатических узлов корня лёгкого или средостения [39, 77, 102].

Расширение показаний к метастазэктомии может быть связано с ситуацией, когда резекция одного или нескольких легочных метастазов показана пациенту с распространённым процессом для исключения вновь возникшего первичного рака легкого, а также при обтурирующих бронх

метастазах с формированием ателектаз-пневмонии, абсцедирования легкого, которые не могут быть вылечены каким-либо другим способом. Исключение составляют также случаи, когда необходимо получить жизнеспособную опухолевую ткань, например, для создания аутологичной вакцины.

#### *Количество метастатических очагов*

По данным ряда исследований, выживаемость лучше у пациентов с меньшим количеством метастазов [72]. Тем не менее, при наличии множественных метастазов, среди торакальных хирургов нет единого мнения относительно того, какое количество очагов является противопоказанием к выполнению хирургического вмешательства. Важным является техническая возможность полного удаления всех очагов, а не абсолютное число метастазов как таковых. Данные из Международного реестра указывают на более высокую пятилетнюю выживаемость пациентов с одним метастатическим очагом 43% против 34% с двумя и 27% - с тремя и более метастазами [91]. Это справедливо как для пациентов с саркомами, так и с эпителиальными опухолями [99, 109].

#### *Повторные метастазэктомии*

Для опухолей эпителиальной природы, как и для сарком, характерно развитие локальных рецидивов после удаления метастатических узлов [82, 108]. Описаны случаи повторных метастазэктомий [63, 91, 101]. Роль повторной метастазэктомии была оценена ретроспективно в серии исследований [73, 91, 98]. Наибольшее число пациентов было включено в исследование International Registry of Lung Metastases, показавшее, что у 53 из 5206 пациентов, подвергшихся метастазэктомии, возник рецидив в лёгких [91]. Среди 1042 пациентов, подвергшихся повторной метастазэктомии, 5- и 10-летняя выживаемость составила соответственно 44% и 29%. Напротив, медиана выживаемости среди пациентов, которым не была выполнена

повторная метастазэктомия, в одном исследовании составляла 8 месяцев [63]. В исследованиях, посвященных данной проблеме, за основу было взято предположение, что у определенной группы больных повторная операция может установить в грудной полости длительный локальный контроль за болезнью. Исследователи пришли к выводу, что вероятность контроля над прогрессированием заболевания снижается в группе с множественными последовательными резекциями [63]. В данное исследование было включено 54 пациента из одного исследовательского центра. Среди больных, подвергшихся повторным легочным метастазэктомиям, процент достигших длительного локального контроля над заболеванием после второй, третьей, четвертой и пятой операций, составил 27%, 19%, 8% и 0% соответственно [63]. При утрате локального контроля за метастазами в грудной полости средняя продолжительность жизни составляет несколько месяцев.

На основании опыта 86 повторных метастазэктомий у больных саркомами мягких тканей Weiser et al. сообщают о 36% 5-летней выживаемости с медианой 42,8мес., относя к факторам неблагоприятного прогноза число метастазов больше 3, размеры наибольшего узла больше 2см и высокую степень злокачественности [118].

К сожалению, несмотря на значительный опыт лечения данной патологии, среди торакальных хирургов-онкологов отсутствует консенсус относительно противопоказаний для оперативного вмешательства. Некоторые авторы считают резекцию более восьми легочных метастазов нецелесообразной, по мнению других - все зависит от хирургической резектабельности и общесоматического статуса больного. Целесообразность метастазэктомии из лёгких при доказанном экстраторакальном распространении заболевания также является постоянным предметом дискуссии. Поражение лимфатических узлов корня лёгкого и средостения рассматривается как противопоказание к выполнению метастазэктомии [25].

### **1.3.2. Физические методы абляции легочных метастазов**

Кроме хирургического иссечения разработаны и другие технологии деструкции легочных метастазов: стереотаксическая лучевая абляция и различные методы термоабляции (радиочастотная, микроволновая, лазерная и криодеструкция). Показания к применению и эффективность этих технологий активно изучаются.

#### *Стереотаксическая лучевая терапия*

Использование стандартной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) для лечения легочных метастазов ограничивается значительными дозами облучения прилежащих тканей и структур и развитием постлучевого пневмофиброза. ДЛТ обычно выполняют при распространении метастатических очагов на грудную стенку или верхнюю полую вену с симптоматической целью. В последние годы все большую роль в лечении солитарных легочных метастазов приобретает стереотаксическая лучевая терапии (SBRT– Stereotactic Body Radiation Therapy), которая представляет собой технологию точно сфокусированного облучения с минимальным воздействием на прилежащие ткани. Применение SBRT у пациентов с метастазами в легких дает результаты, сходные с хирургической резекцией, хотя долгосрочные данные пока недоступны [33, 45, 56]. В имеющейся литературе мы не обнаружили рандомизированных клинических исследований, сравнивающих SBRT с хирургической резекцией или другими методами абляции.

На сегодняшний день SBRT является наиболее эффективной неинвазивной методикой локального лечения для пациентов с солитарными легочными метастазами. Показатель локального контроля варьирует от 67% до 92% при использовании различных схем фракционирования дозы [60, 62, 79, 80]. Большинство исследователей считает, что стереотаксическая ЛТ

обеспечивает сопоставимый с хирургической резекцией уровень локального контроля [79, 80, 89, 101].

### *Локальная термоабляция*

К достижениям последних лет относятся технологии локальной тепловой абляции: радиочастотная, микроволновая и лазерная, а также метод холодной абляции – криодеструкция [27, 70, 123]. Все эти методы основаны на введении в ткань метастатического узла под КТ-контролем одного или нескольких электродов, СВЧ-излучателя, световода или криозонда, создающих зону локального нагрева или замораживания, которая вызывает потерю жизнеспособности опухолевых клеток. На сегодняшний день в литературе нет рандомизированных исследований, позволяющих оценить роль и место этих технологий в ряду существующих методов лечения. В рекомендациях по термоабляции первичных и метастатических опухолей легких (2018г) отмечается, что возможно использование этой технологии при лечении легочных метастазов сарком, рака почки, колоректального рака, рака молочной железы, меланомы и гепатоцеллюлярной карциномы при количестве унилатеральных очагов менее 4 и максимальном диаметре до 5см [122]. В большинстве публикаций, посвященных применению термоабляции для лечения легочных метастазов, отмечаются ближайшие результаты, сопоставимые с хирургическим удалением [27, 50, 59]. Следует также отметить, что физические методы абляции, как и хирургическая метастазэктомия, не решают проблемы легочных микрометастазов, являющихся источником локальных рецидивов.

### 1.3.3. Системная химиотерапия

До появления противоопухолевых препаратов в середине XX века хирургический метод оставался единственным способом лечения пациентов с метастазами в лёгких. Химиотерапия оказалась высокоэффективной стратегией лечения метастазов новообразований яичка, остеогенной саркомы и карциномы молочной железы. При метастазах рака желудка, толстой кишки и опухолей мягких тканей химиотерапия в большинстве случаев малоэффективна [19, 24, 25].

#### *Неoadьювантная химиотерапия*

Теоретически можно было бы ожидать положительный эффект от неoadьювантной химиотерапии, проводимой до хирургического удаления метастазов из лёгких, однако на сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих повышение выживаемости по сравнению с одним только хирургическим вмешательством [125]. В одной из недавних публикаций, посвященных выживаемости больных с легочными метастазами остеогенной саркомы, неoadьювантная химиотерапия с метастазэктомией оцениваются авторами как факторы, несколько улучшающие прогноз [71].

Важной особенностью предоперационной химиотерапии является возможность оценки её эффективности, а также лечебного патоморфоза опухоли [117]. Кроме того, пациентам, у которых на фоне неoadьювантной химиотерапии развиваются экстрапульмонарные метастазы или появляются новые очаги в лёгких, становится противопоказано хирургическое вмешательство [91].

#### *Адьювантная химиотерапия*

Химиотерапия в самостоятельном варианте использования способствовала некоторому улучшению выживаемости пациентов с метастазами в легких [26, 88, 104]. Так, 5-летняя общая выживаемость

пациентов с легочными метастазами колоректального рака оставалась практически неизменной до конца 20 века. И только в последние десятилетия с появлением современных более эффективных препаратов для системной полихимиотерапии ситуация несколько изменилась. При анализе результатов лечения до 2000 года 5-летняя выживаемость составляла около 35%, а после 2000 – более 63% [61, 91, 92].

Ожидалось, что применение адъювантной химиотерапии в дополнение к метастазэктомии может значительно повысить выживаемость. Однако эффективность адъювантной химиотерапии на сегодняшний день также не подтверждена. Некоторые ретроспективные обзоры показывают лучшие результаты адъювантной химиотерапии [94], в то время как по другим данным нет существенных различий [36, 67, 124]. Малую эффективность адъювантной химиотерапии большинство авторов связывают с невозможностью создания достаточных лечебных концентраций цитостатика, ограниченных системной токсичностью [57, 58].

#### *Высокодозная химиотерапия*

Были немногочисленные попытки применения высокодозной неоадъювантной химиотерапии при саркоме конечностей с синхронными легочными метастазами [28] и легочных метастазах рака прямой кишки [110]. В крупном кооперативном исследовании Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group [66] изучалась эффективность неоадъювантной химиотерапии остеосаркомы с синхронными в т.ч. легочными метастазами у 202 больных. Пятилетняя выживаемость составила 29%, 10-летняя - 24%. Авторы отмечают, что важнейшим прогностическим фактором было число легочных метастазов. Прогноз резко ухудшался при наличии более трех метастатических узлов. К аналогичным выводам пришли Vacci et al., изучавшие неоадъювантную химиотерапию, которая включала цисплатин, адриамицин и высокие дозы ифосфамида и метотрексата [28].



Недавнее альтернативное исследование неoadьювантной терапии остеосарком без использования высоких доз метотрексата продемонстрировало примерно такую же эффективность: общая 5-летняя выживаемость больных составила 28,1% [86].

#### **1.3.4. Регионарная химиотерапия**

Другим путем эскалации локальной экспозиции к цитостатикам являются технологии регионарной химиотерапии, к которым относятся малоинвазивные методики селективной химиоперфузии (инфузии) легочной артерии, химиоэмболизации ветвей легочной артерии и высокоинвазивная хирургическая технология изолированной химиоперфузии легкого [114].

В эксперименте на животных даже болюсное введение цитостатика непосредственно в легочную артерию на стороне поражения вызывает существенное повышение концентрации препарата в легком в течение 20-30 мин. по сравнению с внутривенным введением. [42, 43] Еще большее увеличение экспозиции наблюдается при использовании баллонного обтуратора, ограничивающего кровотоков [53, 55]. Методика химиоэмболизации смесью цитостатика с рассасывающимися микрогранулами, замедляющими капиллярный кровоток, также значительно увеличивает экспозицию [115, 116]. Достоинством этих методик является малая инвазивность, поскольку доступ в легочную артерию осуществляется введением специального катетера через бедренную или плечевую вену. Основным недостатком остается системная токсичность, обусловленная поступлением, в конечном счете, всей вводимой дозы цитостатика в системный кровоток.

### **1.3.5. Изолированная химиоперфузия легкого без метастазэктомии**

Изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ) по существу является хирургическим вариантом высокодозной регионарной химиотерапии, обеспечивающим наибольшую экспозицию легкого к используемому химиопрепарату при минимальном поступлении его в системный кровоток. Системная токсичность резко снижается в результате отключения легкого от кровообращения на время процедуры, отмывания сосудистого русла легкого от цитостатика в конце перфузии и благодаря применению специальных технических приемов для уменьшения утечки препарата в кровоток.

В 1958 году Oscar Creech et al. у неоперабельных больных раком легкого с целью воздействия на опухоль сверхвысокими дозами цитостатика впервые использовали метод изолированной химиоперфузии обоих легких (ИХПЛ) в условиях искусственного кровообращения [41]. После 7 технически сложных операций у тяжелых пациентов и полученных неудовлетворительных результатов от данной методики было решено отказаться.

Безопасное использование технологии ИХПЛ стало возможно лишь после её модификации в направлении перфузии одного легкого без использования аппарата искусственного кровообращения и без удаления опухолевых узлов. С 1980 года начато применение данной методики у ограниченного числа больных (от 3 до 16 в отдельных публикациях) для лечения легочных метастазов саркомы [78, 90, 95] бронхиолоальвеолярной карциномы [64], меланомы и почечно-клеточного рака [90]. В качестве химиотерапевтического агента использовали нитроген мустард (мустарген) [41], доксорубицин [35, 78, 64, 95], TNF альфа [90] и цисплатин [64, 95]. Так в исследовании Vurt et al. (2000) восемь пациентов с нерезектабельными изолированными метастазами саркомы были подвергнуты ИХПЛ доксорубицином в дозе 40мг/м<sup>2</sup>. Полных либо частичных ремиссий не

отмечено [34]. Тем не менее, полученные неудовлетворительные результаты побуждали к развитию методики и поиску новых идей ее использования.

### **1.3.6. Изолированная химиоперфузия легкого с метастазэктомией**

В 1996 году Ratto et al. [97] была опубликована статья о новой хирургической стратегии, заключающейся в метастазэктомии с последующей изолированной химиоперфузией легкого, которая была использована для лечения пациентов с легочными метастазами саркомы. Шести больным с метастатическим поражением легких саркомой мягких тканей производилась ИХПЛ цисплатином в дозе  $200 \text{ мг/м}^2$  в течение 60 минут при температуре  $37\text{-}37,5^\circ\text{C}$ . После выполнения перфузии легкого у всех пациентов проводилось удаление метастатических очагов. У двух больных через 48 часов после завершения перфузии развился отек легкого, в одном случае потребовавший респираторной поддержки. Других осложнений отмечено не было. При исследовании проб перфузионного раствора, плазмы крови, образцов ткани легкого и опухолевых очагов было установлено, что плазменная концентрация цисплатина была в 43 раза ниже, чем в перфузионном растворе. При этом содержание цисплатина в неизменной легочной ткани и в опухолевых очагах не отличалось [97]. На сегодняшний день данная хирургическая процедура рассматривается как вариант комбинированного интраоперационного лечения, направленного на предотвращение развития местных рецидивов. Методика используется в лечении метастатического поражения легких при саркомах различного происхождения и ряда других опухолей [57, 103].

В исследовании Schröder et al. для гипертермической ИХПЛ с метастазэктомией при резектабельном метастатическом поражении легких саркомой также использовался цисплатин [103]. У двух пациентов имелось билатеральное поражение легких, а у двух других метастатические

изменения локализовались только в одной доле. При этом больным, с унилобарным поражением выполнялась изолированная перфузия только пораженной доли. Цисплатин применяли в дозе 70 мг/м<sup>2</sup>. Химиоперфузия одной доли продолжалась от 21 до 39 мин., всего легкого - в течение 40 минут. Температура раствора составляла 41,4±0,3<sup>0</sup>С. До начала перфузии выполнялось хирургическое удаление метастазов из ткани легкого. По мнению авторов, необходима именно такая последовательность действий, поскольку перфузия вызывает отечность легочной ткани, затрудняющую пальпаторное выявление небольших метастатических узлов [103]. Системных токсических реакций, связанных с использованием цисплатина, не отмечено ни у одного больного. У всех пациентов были зафиксирована локальная легочная токсичность первой (у трех больных) и второй (у одного больного) степени, которая проявлялась развитием отека легкого или перфузированной доли [103].

Для лечения больных с резектабельным изолированным метастатическим поражением легких Hendriks et al. использовали мелфалан [57]. Целью первой фазы исследования являлся поиск максимально переносимой дозы. Шестнадцати пациентам было проведено 23 ИХПЛ. У пяти больных имелось двустороннее метастатическое поражение легких, в связи с чем им были выполнены двухэтапные операции. В данном исследовании после проведения ИХПЛ всем больным производилось полное хирургическое удаление всех метастатических очагов в отличие от методики Schröder et al., когда метастазэктомия предшествовала перфузии легкого [68]. По мнению авторов, выполнение перфузии легкого до метастазэктомии более обосновано. Такая последовательность действий обусловлена тем, что перфузия проводится в условиях полной гепаринизации и, если ИХПЛ осуществляется после метастазэктомии, могут возникать кровотечения в местах ушивания легочной паренхимы. В данном исследовании для проведения перфузии мелфалан использовали в дозах 15 мг, 30 мг, 45 мг и 60

мг вне зависимости от площади поверхности тела пациента или каких-либо других факторов. С каждой дозировкой мелфалана ИХПЛ производилась при температуре раствора 37<sup>0</sup>С или 42<sup>0</sup>С в течение 30 минут. В ходе операции проводили отбор образцов венозной крови для измерения «утечки» мелфалана в системный кровоток. При исследовании проб, полученных во время и после операции, была выявлена минимальная системная концентрация мелфалана. После ИХПЛ у больных были зафиксированы различные рентгенологические изменения в легких. Так, например, у трех пациентов в течение недели после операции сохранялся перифокальный отек ткани легкого в местах метастазэктомии. В послеоперационном периоде у одного больного выявлена долевая пневмония, которая была успешно излечена антибиотиками. Небольшой верхушечный пневмоторакс развился у двух пациентов после удаления плевральных дренажей, в одном случае было выполнено повторное дренирование плевральной полости. У одного больного в послеоперационном периоде возникло кровотечение, потребовавшее реторакотомии. У двух пациентов, которым перфузия легкого проводилась мелфаланом в дозе 60 мг при температуре 37<sup>0</sup>С, развился отек всего легкого, зафиксированный рентгенологически. Других послеоперационных осложнений не наблюдалось. Учитывая возникновение перечисленных выше осложнений, было установлено, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии легкого составляет 60 мг при температуре 37<sup>0</sup>С и 45 мг при температуре 42<sup>0</sup>С [57].

В 2007 году этой же группой авторов были опубликованы результаты дополнительного исследования, направленного на изучение токсичности мелфалана при ИХПЛ в условиях гипертермии [52]. Семи больным было произведено 8 изолированных перфузий мелфаланом в дозе от 15 мг до 45 мг при температуре раствора 42<sup>0</sup>С. После процедуры всем пациентам производилось хирургическое удаление метастатических очагов из ткани легкого. В отличие от предыдущего исследования, у трех больных после

проведения гипертермической ИХПЛ течение послеоперационного периода осложнилось развитием эмпиемы плевры, рабдомиолизом и послеоперационным кровотечением. Послеоперационной летальности не было, но возникновение данных осложнений сказалось на сроках госпитализации. В связи с этим авторы воздержались от дальнейшего проведения гипертермических перфузий легкого мелфаланом, определив максимально переносимую дозу мелфалана в 45 мг при температуре 37<sup>0</sup>С вне зависимости от антропометрических показателей пациентов [52]. В параллельном фармакокинетическом исследовании, выполненном теми же авторами, было показано, что между вводимой дозой мелфалана, экспозицией (AUC) и концентрацией препарата в легочной ткани существует статистически значимая корреляция [54].

При ИХПЛ легкое полностью изолируют от системной циркуляции путем временного пережатия легочной артерии и легочных вен на стороне операции и вводят канюли в их дистальные отделы. На время перфузии также пережимают все доступные бронхиальные сосуды. Отключенное сосудистое русло легкого перфузируют высокими дозами цитостатиков. Данная техника позволяет добиться максимальной изоляции легкого с утечкой в системный кровоток, не превышающей 1-2% от введенной дозы цитостатика [10, 22]. На сегодняшний день для ИХПЛ наиболее часто используют препараты мелфалан и цисплатин [52, 97, 103]. Изолированная перфузия позволяет создавать в лёгочной паренхиме существенно более высокие концентрации цитостатика по сравнению с системным лечением [113]. Данная методика, несмотря на сложности технического исполнения, связанные с созданием перфузионного контура в малом круге кровообращения, оказалась относительно безопасной и хорошо воспроизводимой [57, 64].

На сегодняшний день в России наибольшим опытом применения технологии метастазэктомии с ИХПЛ располагает НМИЦ онкологии им.

Н.Н.Петрова. В работе Тимофеевой Е.С. и соавт. (2011) сообщается о 37 пациентах, которым была выполнена метастазэктомия с 58 ИХПЛ цисплатином или мелфаланом с 4-летней выживаемостью 54% [22].

Левченко Е.В. и соавт. (2016) приводит данные о 101 изолированной перфузии у 74 больных с 5-летней безрецидивной выживаемостью 45% [11, 12].

В клинике НМИЦ онкологии также накоплен опыт использования ИХПЛ у детей с интраторакальными метастазами саркомы Юинга [13]. Выполнено 36 метастазэктомий с изолированной химиоперфузией легкого и 9 метастазэктомий и плеврэктомий с изолированной химиоперфузией плевральной полости. Количество удаленных очагов достигало 56, составляя в среднем 9. Летальных исходов во время операции и послеоперационном периоде не было. Трехлетняя общая выживаемость составила 65,5%, безрецидивная выживаемость равнялась 40,5% [13].

Наибольший зарубежный опыт применения метастазэктомии с ИХПЛ представлен в работе den Hengst et al. [44]. Авторы сообщают о 62 ИХПЛ мелфаланом у 50 больных с легочными метастазами. Трехлетняя общая выживаемость при лечении метастазов колоректального рака равнялась 62%, метастазов саркомы – 48%.

### **1.3.7. Легочная токсичность ИХПЛ и выбор дозы цитостатика**

Практически все применяемые для ИХПЛ химиопрепараты помимо хорошо изученной системной токсичности в той или иной степени обладают повреждающим воздействием на эндотелий легочных капилляров и вызывают нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Такое повреждающее действие приводит к избыточному поступлению жидкости из просвета капилляров в интерстициальное пространство легкого,

что клинически и рентгенологически проявляется развитием интерстициального отека легкого различной степени тяжести [7, 11, 52, 97].

Локальная токсичность цитостатика зависит от температуры перфузата и величины экспозиции к препарату, которая определяется фармакодинамическим параметром AUC (площадь под кривой концентрация-время). Максимально переносимые дозировки мелфалана при гипертермической перфузии значительно ниже, чем при нормотермической [23; 44]. Таким образом, при проведении ИХПЛ возникает необходимость удерживать легочную экспозицию к препарату в терапевтическом диапазоне, верхняя граница которого ограничена развитием клинически значимого постперфузионного отека легкого.

По этой причине правильное дозирование химиопрепарата оказывается необходимым в первую очередь с целью предотвращения развития тяжелых форм постперфузионного отека легкого, сопровождающихся дыхательной недостаточностью.

В настоящее время для ИХПЛ чаще всего используют дозы цитостатиков, рассчитываемые на площадь поверхности тела, как это принято в системной химиотерапии [97]. Имеются работы, указывающие на отсутствие значимой корреляции между площадью поверхности тела и КТ-объемом перфузируемого легкого, и свидетельствующие о необходимости поиска иных методов индивидуального расчета дозы цитостатика [6, 7].

Другие авторы применяют эмпирически установленные, близкие к максимально переносимым, стандартные дозировки того или иного препарата без учета антропометрических и анатомических особенностей пациента [9, 23, 52]. На наш взгляд, более правильным было бы ориентироваться на индивидуально рассчитанную дозу химиопрепарата, которая определяется объемом перфузируемого сосудистого русла, пропорциональным физическому объему легкого. В доступной литературе



мы обнаружили только одну публикацию подобного способа индивидуализации дозы [5].

Применительно к легкому, существуют методы как прямого измерения физического объема, так и косвенной оценки этого параметра. К методам прямого измерения можно отнести КТ-волюметрию легкого, позволяющую по результатам 3-D реконструкции в полуавтоматическом режиме вычислить общий объем всего органа или интересующей части легкого. КТ-волюметрия рассматривается нами в качестве референтного метода измерения физического объема легкого и лежит в основе разработанного с нашим участием способа индивидуального дозирования цитостатика [5].

Косвенная оценка физического объема легкого теоретически возможна на основе исследования функции внешнего дыхания (ФВД), которая связана с объемом функционирующей легочной паренхимы. Однако на практике отдельное исследование ФВД изучаемого легкого трудноосуществимо, чувствительно к методике проведения, а также малоинформативно при нарушениях бронхиальной проходимости. Существуют также радиоизотопные методы исследования, позволяющие отдельно оценить легочные объемы. Однако на сегодняшний день, когда при планировании хирургического лечения всем пациентам выполняется компьютерная томография грудной клетки, функциональные тесты имеют вспомогательное значение и используются в большей степени для выявления противопоказаний к хирургическому лечению [4].

Другим, значительно более точным методом косвенной оценки легочного объема, является рассматриваемая в нашей работе КТ-денситометрия легких, которая позволяет измерять рентгеновскую плотность легких как на изображениях, полученных без контрастирования, так и при введении контраста. Согласно нашей гипотезе, по изменению рентгеновской плотности легкого после стандартизированного контрастирования возможно оценить кровенаполнение и объем сосудистого русла легкого. По разнице

рентгеновской плотности легкого до и после введения контраста может быть вычислена величина подлежащего перфузии объема, а, следовательно, и рассчитана индивидуальная доза цитостатика.

Подводя итог изложенному в данной главе, можно прийти к заключению, что на сегодняшний день одним из наиболее эффективных методов лечения изолированного метастатического поражения легких является технология метастазэктомии с ИХПЛ. Одним из путей улучшения результатов применения этой технологии и, в первую очередь, снижения числа постперфузионных осложнений является научно обоснованный индивидуальный расчет дозы используемого цитостатика.

## **ГЛАВА 2.**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование состояло из небольшой экспериментальной части, уточняющей некоторые недокументированные аспекты КТ-денситометрии, и клинической части, представляющей две последовательных серии клинических наблюдений (когортное исследование).

#### **2.1. Экспериментальная часть исследования**

Целью экспериментальной части настоящего исследования явилась оценка особенностей КТ-денситометрии как метода измерения рентгеновской плотности объекта, а также изучение факторов, влияющих на результаты измерений.

##### **2.1.1. Фантомы для экспериментального изучения КТ-денситометрии**

В качестве фантомов для КТ-сканирования были использованы 4 пластиковых флакона емкостью 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0л с питьевой водой (водные фантомы), а также 5 флаконов емкостью 0,25л с растворами йопромида в концентрации 0; 5,2; 7,6; 10 и 20 мл/л (контрастированные фантомы). Сканирование проводили на аппарате фирмы Phillips модель «Brilliance-64» при напряжении на трубке 120 KV.

Для каждого водного фантома произведено от 5 до 10 КТ-сканов с шагом 1,5мм с последующим измерением рентгеновской плотности содержимого флакона в центральной зоне, наиболее близкой к центру ротации КТ-системы, и зонах, расположенных к периферии от центра ротации.

Для контрастированных фантомов выполняли отдельное сканирование каждого флакона, а также совместное сканирование всех флаконов, уложенных в два слоя (рис. 2.1). Определяли влияние взаимного расположения флаконов и концентрации содержащегося в них йопромида на измеряемую рентгеновскую плотность фантомов.

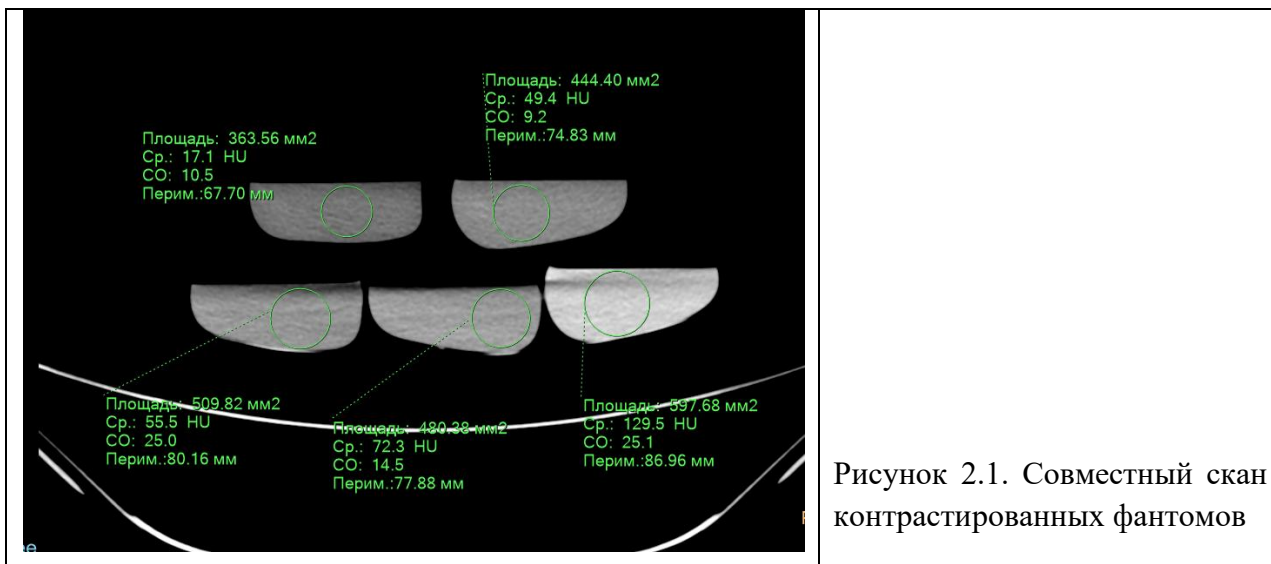
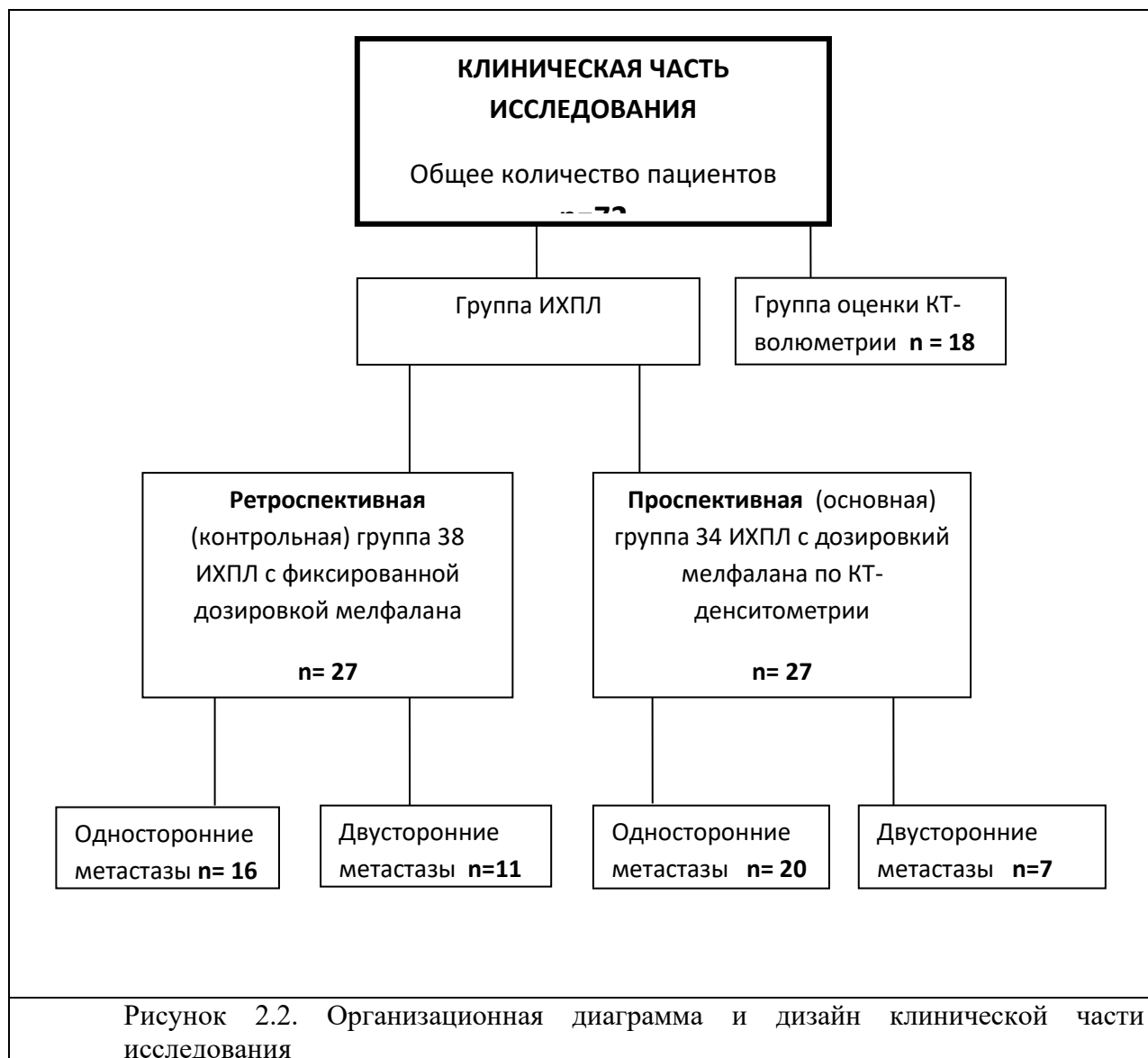


Рисунок 2.1. Совместный скан контрастированных фантомов

## 2.2. Клиническая часть исследования: дизайн и критерии включения пациентов

В исследование вошли 72 пациента, получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова с 2013 по 2018 гг. Больным группы ИХПЛ (54 пациента) с метастатическим поражением легких выполнялась метастазэктомия с нормотермической изолированной химиоперфузией мелфаланом в различных режимах дозирования препарата.

В исследование также были включены 18 пациентов с отсутствием легочной патологии для оценки объема легких по КТ и сопоставления с антропометрическими данными и ФВД. Дизайн и организационная диаграмма исследования представлены на рис. 2.2.



**Ретроспективная (контрольная) группа** включала 27 пациентов с односторонним (16 больных) и двусторонним (11 больных) изолированным метастатическим поражением легких, которым с января 2013 по декабрь 2015 года выполнено 38 метастазэктомий с ИХПЛ мелфаланом в фиксированной дозировке 50мг.

Критериями включения в ретроспективную (контрольную) группу пациентов были:

- 1) выполнение оперативного вмешательства в объеме торакотомии, метастазэктомии из легкого с последующей изолированной нормотермической химиоперфузией мелфаланом;

2) прослеженность больного более 12 месяцев.

**Перспективная (основная) группа** представлена 27 пациентами, перенесшими в период с января 2016 года по январь 2018 года 34 метастазэктомии с нормотермической ИХПЛ мелфаланом в индивидуальных дозировках, рассчитанных по результатам КТ-денситометрии легких. В этой группе односторонние легочные метастазы были у 20 и двусторонние – у 7 больных.

Критериями включения пациентов в проспективную (основную) группу были:

- 1) морфологически верифицированный диагноз метастатического поражения легких;
- 2) излеченность первичной злокачественной опухоли или ее рецидива;
- 3) локализация метастазов только в легких;
- 4) возможность полного хирургического удаления метастатических очагов из легочной ткани (по данным КТ грудной клетки);
- 5) неэффективность проведенной системной противоопухолевой терапии;
- 6) общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкалам Карновского 80-100%, ВОЗ-ЕСОГ 0-1);
- 7) достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ в пределах нормы,  $ОФВ_1 > 75\%$ );
- 8) удовлетворительные функции печени ( $АЛТ \leq 2,5 \times ULN$ ,  $АСТ \leq 2,5 \times ULN$ ), почек (креатинин  $< 1,5 \times ULN$ ), красного костного мозга (гранулоциты  $> 2 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $> 150 \times 10^9/л$ ).

Критериями исключения считали:

- 1) беременность и период лактации;
- 2) тяжелая сопутствующая патология;
- 3) печеночная и почечная недостаточность;
- 4) наличие острого инфекционного заболевания.

### 2.3. Предоперационное обследование больных

На догоспитальном этапе и при госпитализации все пациенты проходили углубленное обследование, в т.ч. в плане соответствия критериям включения и исключения. Объем предоперационного обследования больных представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Объем предоперационного обследования пациентов

| Основные исследования*               |  |
|--------------------------------------|--|
| 1. Физикальный осмотр                | <p>Оценка общего состояния больного (ВОЗ-ECOG, активность по шкале Карновского)</p> <p>Измерение массы тела, роста, определение площади поверхности тела</p> <p>Осмотр по органам и системам органов:</p> <p>    Кожные покровы и видимые слизистые (осмотр, пальпация);</p> <p>    Лимфатическая система (осмотр, пальпация);</p> <p>    Осмотр и пальпация молочных желез;</p> <p>    Костно-мышечный аппарат (осмотр, пальпация, оценка функциональной активности);</p> <p>    Сердечно-сосудистая система (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация измерение ЧСС, АД);</p> <p>    Система органов дыхания (осмотр, пальпация, перкуссия легких, аускультация, подсчет ЧД проведение функциональных проб Штанге и Генча)</p> <p>    Пищеварительная система (осмотр, пальпация, перкуссия органов пищеварения, аускультация);</p> <p>    Мочеполовая система (осмотр, пальпация, перкуссия).</p> |
| 2. Лабораторные исследования         | <p>Клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ);</p> <p>Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, натрий, калий, кальций);</p> <p>Коагулограмма (протромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, АПТВ тест, индекс АПТВ, тромбиновое время, фибриноген).</p> <p>Общий анализ мочи (цвет, удельный вес, прозрачность, реакция, наличие белка, сахара, желчных пигментов, уробилина, ацетона, микроскопия осадка)</p>  |
| 3. Методы функциональной диагностики | <p>ЭКГ</p> <p>ФВД (определение ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>)</p>   |
| 4. Методы                            | Фибробронхоскопия  |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| инструментальной диагностики        | ФЭГДС**   |
| 5. Лучевые методы обследования      | КТ органов грудной клетки;<br>КТ органов брюшной полости;<br>МРТ или КТ головного мозга;<br>МРТ или КТ органов малого таза.                       |
| 6. Изотопные методы обследования    | Остеосцинтиграфия   |
| Дополнительные исследования**       |   |
| Лабораторные исследования           | Определение онкомаркеров (РЭА)  |
| Методы инструментальной диагностики | Колоноскопия  |
| Лучевые методы обследования         | УЗИ или МРТ мягких тканей шеи<br>Рентгенография конечности<br>МРТ мягких тканей конечности<br>УЗИ мягких тканей областей послеоперационных рубцов |
| Изотопные методы обследования       | ПЭТ всего тела  |

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

#### 2.4. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.2.

**Таблица 2.2.**

##### Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

| Характеристика                 | Основная группа<br>(n=27) | Контрольная группа<br>(n=27) |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| <i>Пол:</i>                    |                           |                              |
| Мужчины                        | 14 (52%)                  | 12 (44%)                     |
| Женщины                        | 13 (48%)                  | 15 (56%)                     |
| Средний возраст (лет):         | 41,6±12,4                 | 38,2±15,6                    |
| <i>Локализация метастазов:</i> |                           |                              |
| Односторонние                  | 20 (74%)                  | 16 (59%)                     |
| Двухсторонние                  | 7 (26%)                   | 11 (41%)                     |
| <i>Количество метастазов:</i>  |                           |                              |
| Солитарный                     | 3 (11%)                   | 2 (7%)                       |
| Единичные                      | 6 (22%)                   | 9 (33%)                      |
| Множественные                  | 18 (67%)                  | 16 (59%)                     |



|  |          |          |
|--|----------|----------|
| <i>Размер метастазов:</i>  |          |          |
| до 2 см  | 17 (63%) | 16 (59%) |
| более 2 см   | 10 (37%) | 11 (41%) |
| Вторичное лимфогенное метастазирование (по данным КТ органов грудной клетки) | -        | 1 (4%)   |

В обеих группах незначительно преобладали женщины – 48% и 56%.

Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 71 года со средним значением  $41,6 \pm 12,4$  г. в основной и  $38,2 \pm 15,6$  г. в контрольной группе. Сроки от начала лечения первичной опухоли до выявления метастатического поражения легких составляли от 2 месяцев до 5 лет.

У 20 (74%) больных основной и 16 (59%) контрольной групп отмечалось одностороннее метастатическое поражение легких, у 7 (26%) основной и 11 (41%) контрольной группы имелись двусторонние метастазы.

По данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии органов грудной клетки, количество метастатических очагов в легких у пациентов определялось от 1 до 22, в среднем ( $3,9 \pm 3,5$ ).

Солитарный характер поражения отмечен только у 3-х (11%) больных основной и 2 (7%) больных контрольной группы, единичные метастазы (до 3-х узлов) выявлены у 6 (22%) и 9 (33%) больных, соответственно. Множественное поражение легких с количеством метастазов от 3 и более имели большинство пациентов 18 (67%) и 16 (59%), соответственно. Патогистологические варианты первичной опухоли у пациентов, включенных в исследование, отражены в таблице 2.3. Как видно из таблицы, в обеих группах преобладали больные с легочными метастазами остеогенной саркомы (по 22%). Саркомы различного гистологического типа наблюдались у 18 (67%) пациентов основной группы и у 20 (74%) больных контрольной группы.

Таблица 2.3.

## Патогистологические варианты первичной опухоли

| Гистологическое строение   | Основная группа<br>(n=27) | Контрольная группа<br>(n=27) |
|----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Лейомиосаркома             | 2                         | 3                            |
| Синовиальная саркома       | 2                         | 5                            |
| Липосаркома                | 1                         | 1                            |
| Рабдомиосаркома            | 1                         | -                            |
| Нейрогенная саркома        | 1                         | -                            |
| Саркома Юинга              | 2                         | 2                            |
| Фибросаркома               | 1                         | 2                            |
| Остеосаркома               | 6                         | 6                            |
| Хондросаркома              | 1                         | -                            |
| Саркома вульвы             | 1                         | 1                            |
| Саркомы всего:             | 18 (66%)                  | 20 (74%)                     |
| Рак толстой и прямой кишки | 2                         | 1                            |
| Рак молочной железы        | 3                         | 1                            |
| Рак слюнной железы         | 1                         | -                            |
| Рак почки                  | 1                         | 2                            |
| Карциномы всего:           | 7 (26%)                   | 4 (15%)                      |
| Меланома                   | 2                         | 3                            |

## 2.5. КТ органов груди

Компьютерная томография (КТ) органов груди с внутривенным контрастированием выполнялась всем 54 пациентам обеих групп.

КТ груди проводили в положении супинации с задержкой дыхания на максимальном вдохе. Протокол сканирования представлен в табл. 2.4. Базовыми характеристиками сканирования были: нативное сканирование, которое позволяло оценить среднюю плотность всей паренхимы лёгкого, а также сканирование с задержкой 60 секунд, позволявшее оценить интенсивность накопления контрастного вещества лёгким. Использование малых значений толщины слоя и шага реконструкции давало возможность

построения объёмных реконструкций для оценки средней плотности паренхимы лёгкого. Значения окон W/L (1500/-600), а также использование фильтров средней жёсткости позволяли получить оптимальный баланс чёткости границ и умеренной зернистости изображения. Время ротации трубки менее 1 секунды предотвращало появление динамической нечеткости.

**Таблица 2.4.**

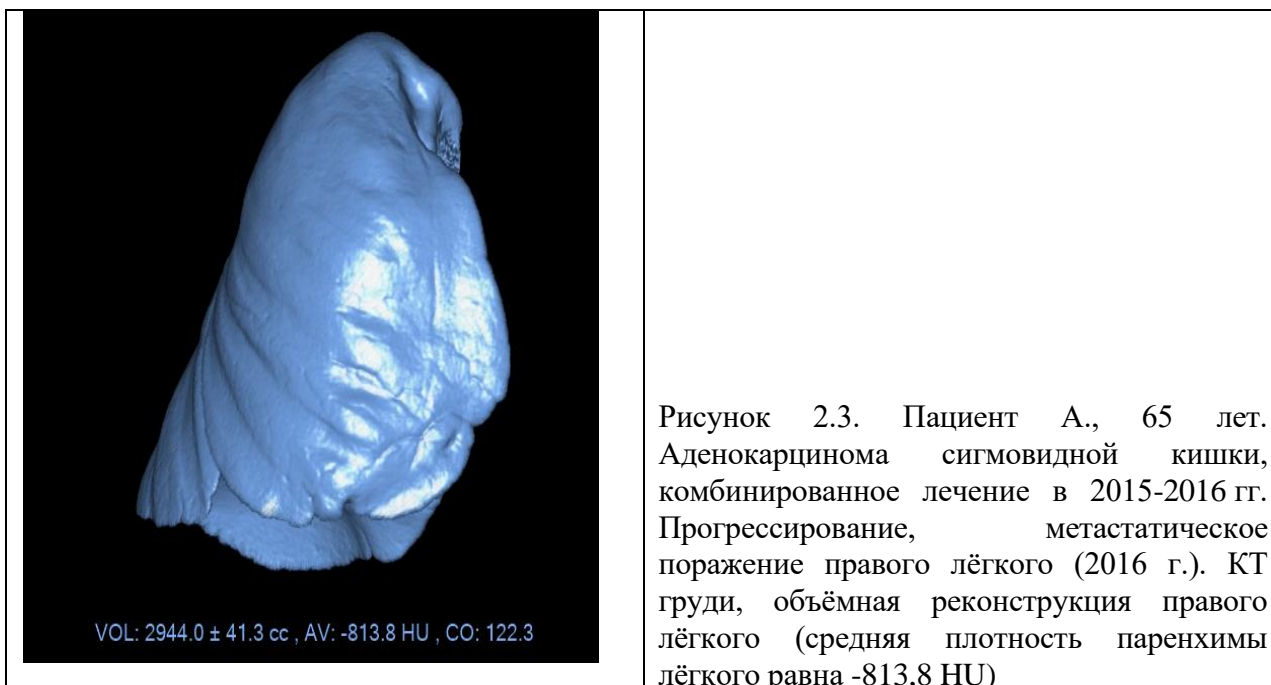
**Протокол сканирования КТ груди для оценки васкуляризации паренхимы лёгких**

| Этапы сканирования | Параметр              | Значение         |
|--------------------|-----------------------|------------------|
| 1. Топограмма      | kV                    | 120              |
|                    | mA                    | 50               |
|                    | Длина                 | 700 мм           |
| 2. Нативная фаза   | kV                    | 120              |
|                    | mAs/slice             | 200              |
|                    | Толщина               | 3,0 мм           |
|                    | Шаг реконструкции     | 1,5 мм           |
|                    | Время ротации трубки  | 0,75 с           |
|                    | Окна W/L              | W: 1500, L: -600 |
|                    | Окна W/L              | W: 350, L: 40    |
|                    | Фильтр                | Standard «B»     |
| 3. Венозная фаза   | kV                    | 120              |
|                    | mAs/slice             | 200              |
|                    | Толщина               | 3,0 мм           |
|                    | Шаг реконструкции     | 1,5 мм           |
|                    | Время ротации трубки  | 0,75 с           |
|                    | Окна W/L              | W: 1500, L: -600 |
|                    | Окна W/L              | W: 350, L: 40    |
|                    | Отсрочка сканирования | 60 с             |
| Фильтр             | Standard «B»          |                  |

Количество вводимого контрастного препарата было ограничено объёмом 120 мл и составляло 1,5 мл/кг массы тела пациента. При этом концентрация йода в растворе контрастного препарата составляла 300 мг/мл. На основе визуальной и пальпаторной оценки состояния периферических вен эмпирически определялась скорость введения контрастного препарата от 3,0 мл/с. Признаки флебита и флебосклероза в

отдельных случаях являлись причиной снижения скорости введения контрастного вещества.

Используя полученные КТ-изображения, при помощи программного пакета «Philips IntelliSpace Portal» выполнялась сегментация тканей с центральным значением плотности  $-750$  HU и шириной плотности  $+1000$  HU. С помощью инструмента «Исключение линии произвольной формы» проводилось выделение паренхимы лёгкого путём исключения воздуходержащих пространств, не являющихся частью лёгкого. В результате были получены объёмные реконструкции лёгкого, содержащие информацию о средней плотности паренхимы (рис. 2.3.).



## 2.6. Расчет дозы мелфалана для ИХПЛ на основе КТ-денситометрии легкого

Для ИХПЛ использовали противоопухолевый препарат мелфалан («Алкеран», GlaxoSmithKline S.p.A., Италия) с учетом патогистологической структуры метастазов и их ожидаемой чувствительности к цитостатику. В контрольной (ретроспективной) группе (27 больных), доза мелфалана составляла 50 мг на одно легкое вне зависимости от конституциональных

особенностей пациента, исходя из максимально переносимой дозы для нормотермической перфузии 60 мг [57].

В основной группе дозу мелфалана для ИХПЛ рассчитывали на основании данных КТ-денситометрии легких по разработанной нами методике, обоснование которой подробно изложено далее в главе 3.

Формула индивидуального расчета дозы выглядит следующим образом:

$$M = 0,019 \left( \frac{Da - 0,943Do}{-0,0093} \right) \quad (2.1)$$

где  $M$  – индивидуальная доза мелфалана, мг

$Da$  – плотность легкого в артериальную фазу контрастирования, HU

$Do$  – нативная плотность легкого, HU

## 2.7. Методика выполнения метастазэктомии с ИХПЛ

Метастазэктомия с изолированной химиоперфузией легкого проводилась по разработанной в нашей клинике методике, подробно описанной в [11].

После торакотомии выполнялась ревизия легкого и плевральной полости. Далее производили заднюю медиастинотомию, выделение и пережатие на время перфузии доступных бронхиальных сосудов (рис.2.4 и рис. 2.5) и нижней легочной связки.

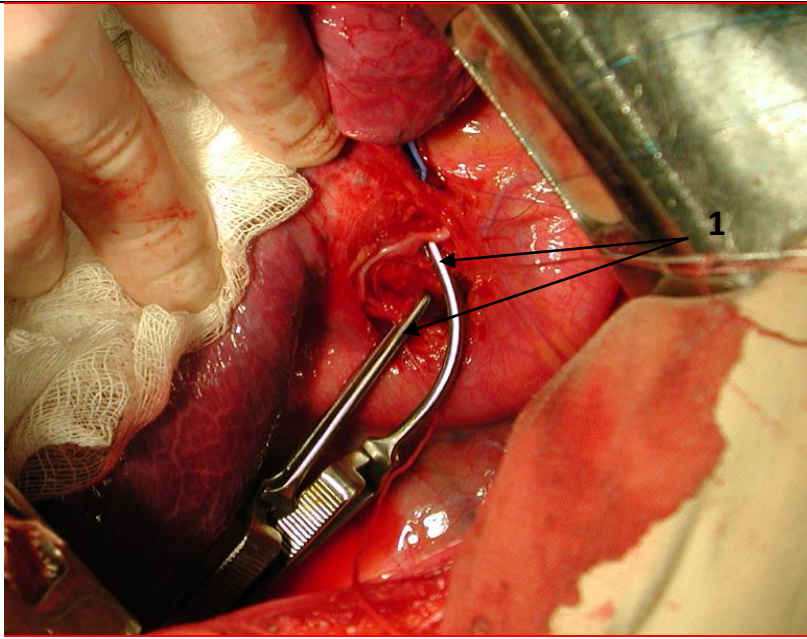


Рисунок 2.4.  
Интраоперационное фото.  
Этап выделения и пережатия  
двух левых бронхиальных  
артерии (1), отходящих от  
аорты, при левосторонней  
торакотомии

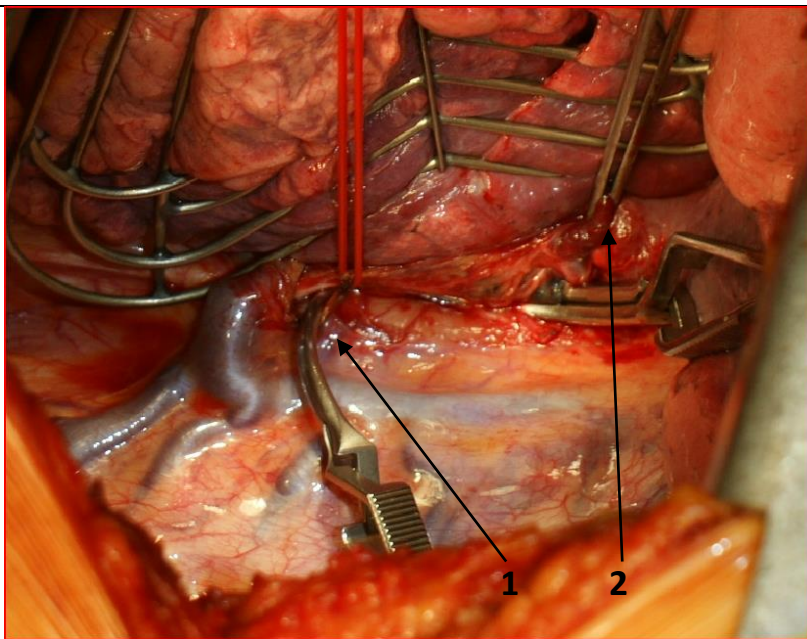


Рисунок 2.5.  
Интраоперационное фото.  
Этап выделения и пережатия  
бронхиальных артерии: (1) –  
правая бронхиальная  
артерия, отходящая от  
межреберной артерии, (2) –  
левая бронхиальная артерия,  
отходящая от аорты, при  
правосторонней  
торакотомии

После выполнения передней медиастинотомии и продольной перикардотомии производили выделение легочной артерии и устьев обеих легочных вен (Рис 2.6).



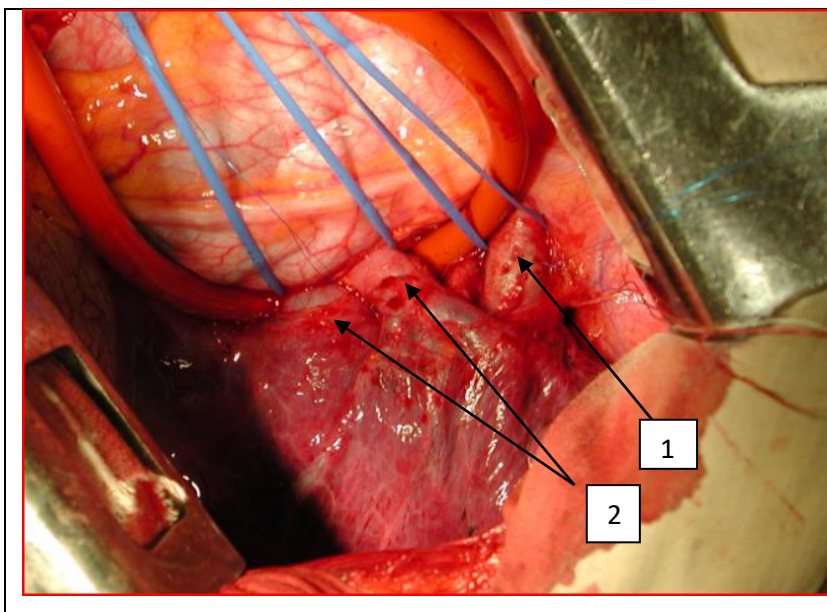


Рисунок 2.6.  
Интраоперационное фото.  
Этап выделения  
легочной артерии (1) и  
устьев обеих легочных вен  
(2)

Внутривенно системно вводили гепарин из расчета 100 ЕД/кг массы тела больного. Выполнялось пережатие легочных сосудов при помощи сосудистых зажимов и установка канюль в просвет сосудов. Использовали педиатрические артериальные перфузионные канюли: прямая 6 FR для артерии и прямая или изогнутая 8 FR для венозного русла (Рис. 2.7).

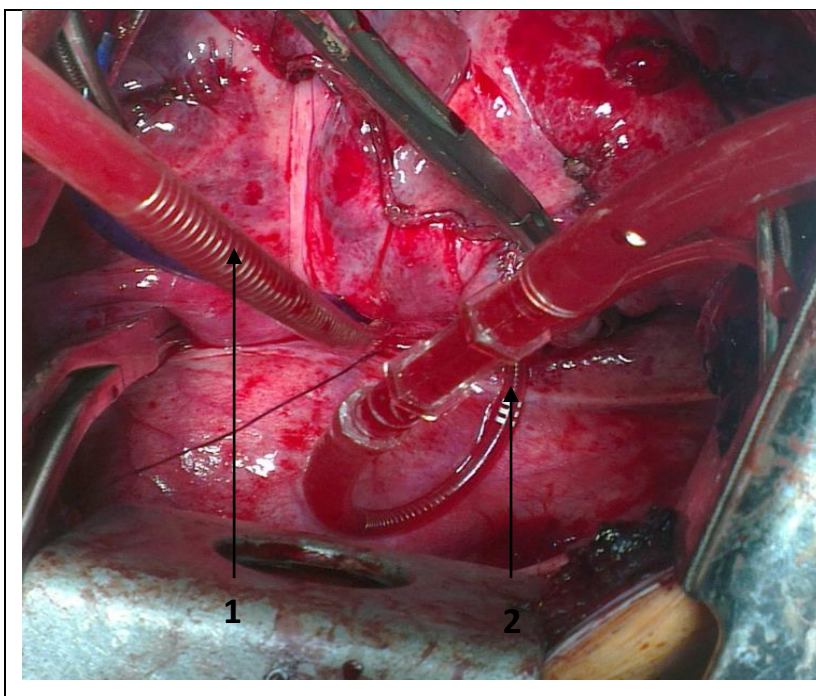




Рисунок 2.7.  
Интраоперационное фото.  
Канюли установлены в  
легочную артерию (1) и  
легочную вену (2),  
проводится ИХПЛ.

Производили изолированную перфузию легкого раствором мелфалана в течение 30 минут при температуре перфузата 37<sup>0</sup>С. Температуру

перфузионного раствора контролировали 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) (Рис. 2.8), центрифужный насос (аппарат для замещения желудочков сердца центрифужный «*Rotaflow*», MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия) (Рис. 2.9), теплообменник (*Normo-/hypothermie*, Stockert instrumente, Германия) (Рис. 2.10), педиатрические канюли (прямая 6 FR, прямая или изогнутая 8 FR, MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия) (Рис. 2.11), поливинилхлоридные магистрали диаметром  $\frac{1}{4}$  Дюйма (Dideco, Италия).

|  |   |
|--|---|
|  A clear plastic membrane oxygenator with a cylindrical chamber and various ports and tubes attached. |  A red and white centrifugal pump unit with a control panel featuring a screen and several buttons, and a large cylindrical component on top. |
| <p>Рисунок 2.8. Мембранный оксигенатор <i>Avant Phisio D-903</i> Dideco, Италия</p>  | <p>Рисунок. 2.9. Аппарат для замещения желудочков сердца центрифужный «<i>Rotaflow</i>» MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия</p>   |



|   |  |
|---|--|
|  |                        |
| <p>Рисунок.2.10. Теплообменник Stockert instrumente, Германия</p>                 | <p>Рисунок 2.11. Педиатрические артериальные перфузионные канюли MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия</p> |

Мембранный оксигенатор был включен в перфузионный контур с целью создания гипероксии перфузируемого раствора. В мембранных оксигенаторах насыщение жидкости кислородом осуществляется путем диффузии его через полупроницаемую мембрану. Использованный тип оксигенатора отвечает 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 было направлено на усиление противоопухолевого эффекта за счет гипероксии перфузируемого легкого.

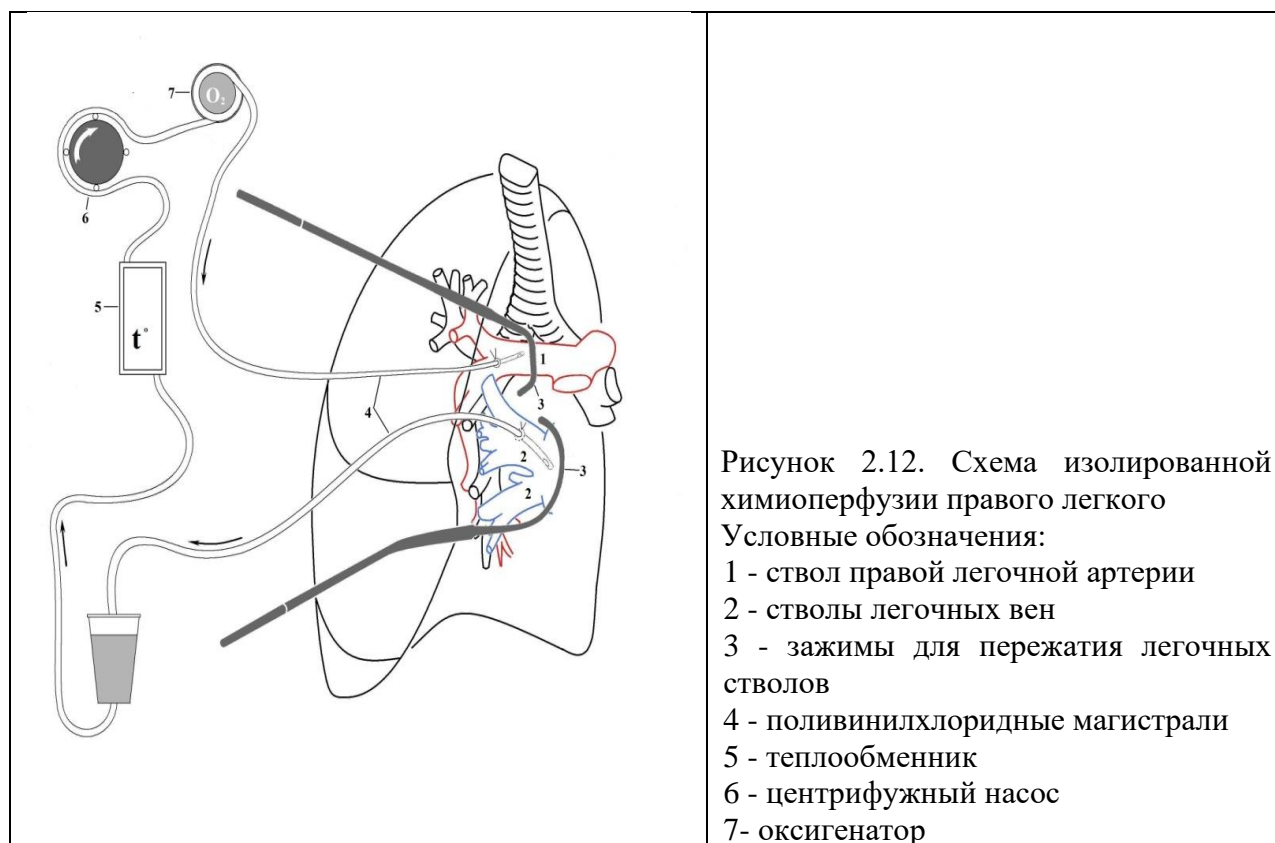
В оксигенатор осуществляли подачу кислорода  $FiO_2$  100% с объемной скоростью 180-220 мл/мин.

Кроме того, проводилась высокочастотная вентиляция перфузируемого 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). Объемную скорость перфузии поддерживали в диапазоне 180 – 220 мл/мин для того, чтобы давление в легочной артерии не превышало 30 мм рт. ст. Давление контролировали манометром, подключенным к артериальной магистрали перед канюлей.

Перфузию завершали «отмыванием» перфузируемого легкого от цитостатика 2,0 л 0,9 % физиологического раствора, герметизацией (при необходимости ушиванием) мест канюляции сосудов, включением легкого в кровообращение и введением протамина сульфата из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина.

Схема изолированной химиоперфузии правого легкого представлена на рис. 2.12.



По окончании ИХПЛ всем больным выполнялось удаление всех определяемых в паренхиме лёгкого метастатических очагов при помощи

сшивающих аппаратов УО-40 и УО-60 или атипичной резекции легкого с использованием прецизионной техники (Рис. 2.13).

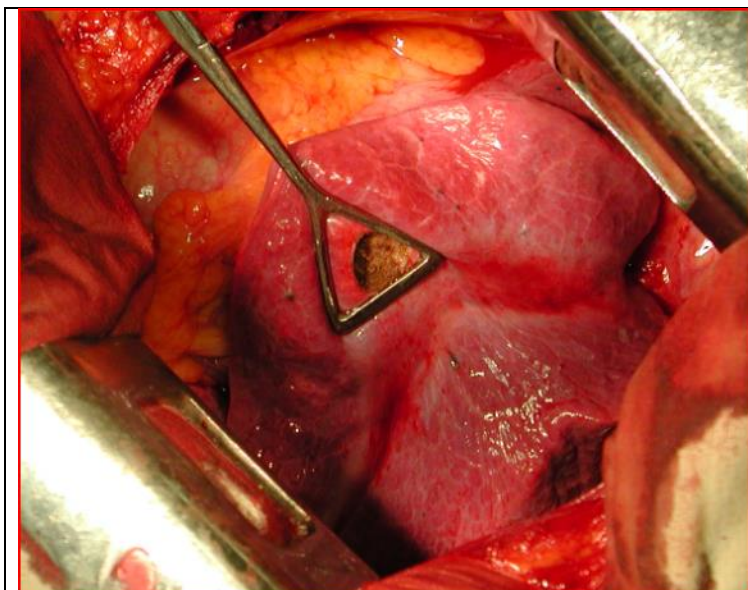


Рисунок 2.13 Интраоперационное фото. Дефект легкого после прецизионного удаления метастаза из S3.

При значительных размерах метастазов, выходящих за анатомические границы структур легкого, локализации очагов в прикорневой зоне и при выявлении поражения лимфатического аппарата корня легкого выполняли анатомические резекции легкого – сегментэктомии, лобэктомии. Всем больным проводили ревизию лимфатического аппарата корня легкого и средостения, при подозрении на их поражение выполнялась лимфодиссекция.

В послеоперационном периоде у всех пациентов проводился сбор жалоб, физикальное обследование, назначались:

- контрольное рентгенологическое обследование органов грудной клетки;
- лабораторные исследования:
  - клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, 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);
- Электрокардиография.

Токсическое действие химиопрепаратов оценивалось по шкале токсичности (common Toxicity Criteria National Clinical Institute Center) [16].

В послеоперационном периоде проводилось лечение, включающее кратковременное профилактическое введение антибиотиков, антикоагулянтов, коррекцию водно-электролитных нарушений, терапию, направленную на предотвращение развития отека легкого.

## **2.8. Статистическая обработка результатов**

Сбор и статистическую обработку данных выполняли в среде Windows 10 с использованием Microsoft Office Excel (2013) и статистического пакета Statistica v.7. Проверку статистических гипотез осуществляли с использованием непараметрических критериев Фишера,  $\chi$ -квадрат Пирсона.

Анализ выживаемости и построение кривых выживаемости проводили методом Каплан-Мейера. Общую (наблюдаемую) выживаемость рассчитывали из реальных данных о продолжительности жизни каждого больного на момент завершения исследования. Локальная безрецидивная выживаемость определялась сроками возникновения рецидива в легком. Статистическую значимость различий кривых выживаемости оценивали с помощью log-rank test, граничным уровнем значимости считали  $p=0,05$ .

## **ГЛАВА 3.**

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ ДОЗЫ МЕЛФАЛАНА ПО КОМПЬЮТЕРНОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ ЛЕГКИХ**

Мелфалан – противоопухолевый препарат, относящийся к группе алкилирующих средств и применяемый в лечении таких опухолей, как, множественная миелома, рак яичников, лимфогранулематоз, нейробластома, саркома мягких тканей, опухоль Юинга и др. [19]. В настоящее время мелфалан широко используется для регионарной перфузии конечностей при местнораспространенных опухолях (меланома) и саркомах мягких тканей [4, 106].

Установлено, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения ИХПЛ у человека составляет 60 мг при температуре раствора 37<sup>0</sup>С и 45 мг при температуре 42<sup>0</sup>С [57]. Учитывая негативные результаты гипертермической ИХПЛ мелфаланом [22], в нашем исследовании использовался только нормотермический вариант перфузии. Время проведения ИХПЛ мелфаланом составило 30 минут. Данный промежуток времени был выбран для ИХПЛ, опираясь на опыт зарубежных коллег, в частности Hendriks и соавт. [57].

#### **3.1. Объем легкого как основа для расчета дозы мелфалана при выполнении изолированной химиоперфузии легкого**

Исходя из данных литературы, максимально переносимой дозой для мелфалана является 60 мг при выполнении нормотермической химиоперфузии лёгкого. Фиксированный выбор дозы прост для использования, однако при таком усредненном подходе не учитывается индивидуальный и весьма вариабельный сосудистый объем легкого, в котором происходит распределение препарата.

При назначении системной химиотерапии расчет дозы цитостатика на площадь поверхности тела (BSA), является стандартом и позволяет у большинства больных удерживать экспозицию к лекарственному препарату в пределах приемлемой токсичности.

Иначе обстоит дело при изолированной органной перфузии, сопровождающейся мерами, минимизирующими попадание препарата в системный кровоток. Системная токсичность ограничивается утечкой препарата в большой круг кровообращения во время и по завершении перфузии. Локальная органная токсичность, которая проявляется, прежде всего, в немедленном или отсроченном отеке легкого, определяется экспозицией цитостатика в сосудистой системе легкого. В фармакокинетике величину экспозиции к лекарственному препарату принято оценивать с помощью параметра AUC (area under curve) – площадью под кривой концентрация-время.

Таким образом, для научно обоснованной индивидуализации дозы цитостатика необходимо принимать в расчет емкость перфузируемого сосудистого русла, которая связана с физическим объемом органа. Поскольку прямое измерение емкости сосудистого русла легкого в клинической практике невозможно, мы сосредоточили свое внимание на некоторых функциональных и рентгенологических методах оценки легочных объемов. В качестве референтного метода использовали КТ-волюметрию легкого.

### **3.1.1. Площадь поверхности тела**

Большинство авторов рассчитывают дозу цитостатика для ИХПЛ исходя из площади поверхности тела (BSA- Body Surface Area). Несмотря на очевидные недостатки такого подхода, мы изучили взаимосвязь физического объема легкого по данным КТ-волюметрии с площадью поверхности тела (рис. 3.1).

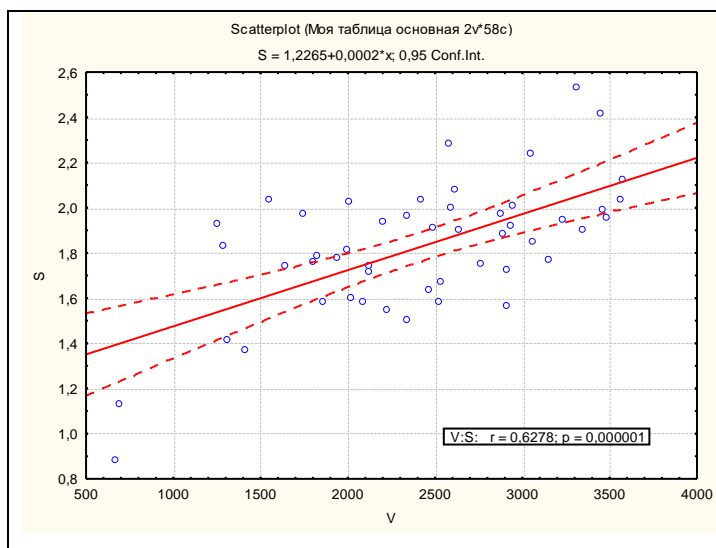


Рисунок 3.1. Взаимосвязь КТ-объема легкого V с площадью поверхности тела S ( $r = +0,628$ ;  $p < 0,00001$ ).

Из рисунка следует, что имеется умеренная положительная корреляция ( $r = +0,628$ ), однако значительное количество наблюдений выходит за пределы 0,95% доверительного интервала. Разброс данных частично обусловлен различиями между индивидуальными объемами левого и правого легких, но коэффициент корреляции между суммарным объемом легких и суммарным КТ-объемом, по нашим данным, всё же не превышает  $+0,690$ . Таким образом, площадь поверхности тела не может являться адекватной основой для расчета дозы цитостатика при изолированной перфузии.

### 3.1.2. Функция внешнего дыхания

Для поиска параметра, более тесно связанного с объемом перфузируемого легкого, нами выполнено исследование ФВД в небольшой выборке пациентов без легочной патологии (18 больных). Полученные данные представлены в табл.3.1. Как следует из табл.3.1, наиболее высокий коэффициент корреляции ( $r = +0,582$ ) с объемом легкого имеет ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких).

Таблица 3.1.

**Корреляция некоторых параметров функции внешнего дыхания с объемом левого легкого, измеренного при КТ-волюметрии (n=18)**

| Correlations (Спирография 11.10.18) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=18 (Casewise deletion of missing data) |                      |      |             |             |             |             |
|--|----------------------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  | Объём левого лёгкого | ЖЕЛ  | ФЖЕЛ        | ОФВ1        | ПОС         | СОС         |
| Объём левого лёгкого   | 1,00                 | 0,43 | <b>0,60</b> | <b>0,56</b> | <b>0,55</b> | 0,47        |
| ЖЕЛ  | 0,43                 | 1,00 | 0,76        | <b>0,65</b> | 0,30        | 0,38        |
| ФЖЕЛ   | <b>0,60</b>          | 0,76 | 1,00        | <b>0,94</b> | 0,66        | <b>0,62</b> |
| ОФВ1   | <b>0,56</b>          | 0,65 | <b>0,94</b> | 1,00        | 0,75        | <b>0,83</b> |
| ПОС  | <b>0,55</b>          | 0,30 | <b>0,66</b> | <b>0,75</b> | 1,00        | <b>0,72</b> |
| СОС  | 0,47                 | 0,38 | <b>0,62</b> | <b>0,83</b> | 0,72        | 1,00        |

График взаимозависимости ФЖЕЛ и объема левого легкого по КТ представлен на рис.3.2.

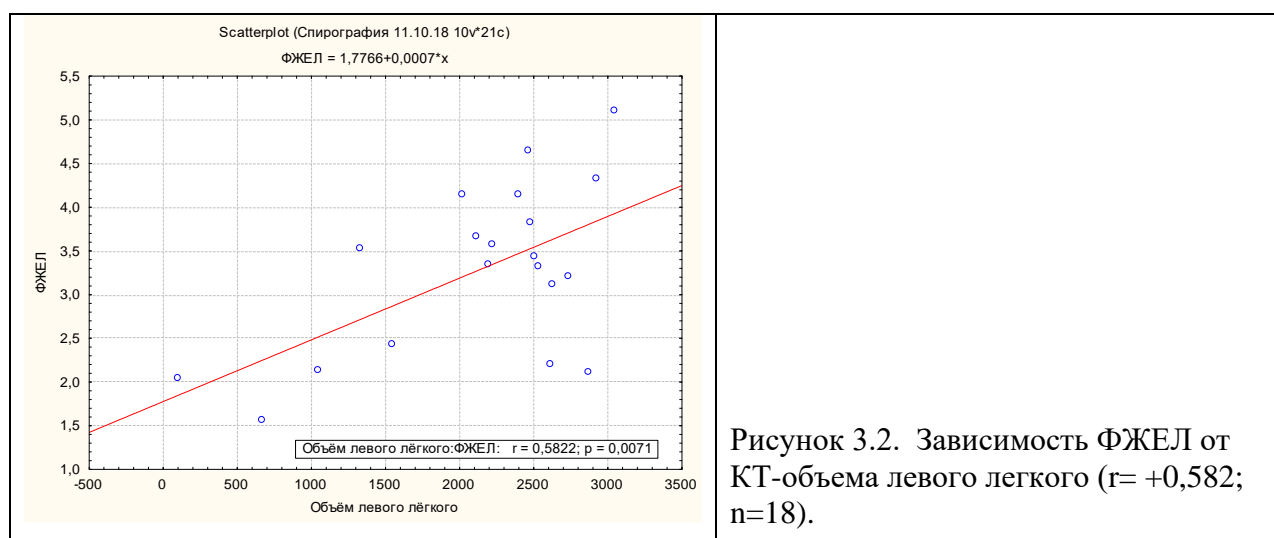


Рисунок 3.2. Зависимость ФЖЕЛ от КТ-объема левого легкого ( $r = +0,582$ ;  $n = 18$ ).

Взаимосвязь физического объема легкого, измеренного при КТ-волюметрии, и физиологических дыхательных объемов имеет умеренную корреляцию, приближающуюся к таковой для площади поверхности тела, однако дисперсия ФЖЕЛ, как это видно на рис.3.2, высока. Кроме того, стандартное измерение ФВД позволяет определить только суммарные



параметры обоих легких, тогда как физические объемы левого и правого легких имеют существенные индивидуальные различия.

### 3.1.3. КТ-денситометрия с контрастным усилением

#### 3.1.3.1. Физические принципы измерения рентгеновской плотности и причины погрешностей КТ-денситометрии

Рентгеновская компьютерная томография груди на сегодняшний день является стандартом обследования больных с легочными метастазами. Физическим явлением, лежащим в основе рентгеновских методов диагностики, является процесс ослабления рентгеновского излучения в веществе. Согласно закону Бугера, ослабление рентгеновского излучения описывается следующим уравнением:

$$\Phi_{\tau} = \Phi_0 e^{-\mu\tau} \quad (1)$$

$\Phi_0$  – входная энергия излучения

$\Phi_{\tau}$  – энергия излучения на глубине  $\tau$

$\mu$  – линейный коэффициент ослабления

$\tau$  – глубина (толщина слоя)

Таким образом, линейный коэффициент ослабления:

$$\mu = \frac{\ln\Phi_0 - \ln\Phi_{\tau}}{\tau} \text{ [см}^{-1}\text{]} \quad (2)$$

В КТ-томографии рентгеновскую плотность принято измерять в безразмерных единицах Хаунсфилда (HU):

$$HU = \frac{\mu_x - \mu_{\text{wat}}}{\mu_{\text{wat}} - \mu_{\text{air}}} \cdot 10^3 \quad (3)$$

$\mu_x$  – линейный коэффициент ослабления вещества (ткани)

$\mu_{\text{wat}}$  - линейный коэффициент ослабления воды

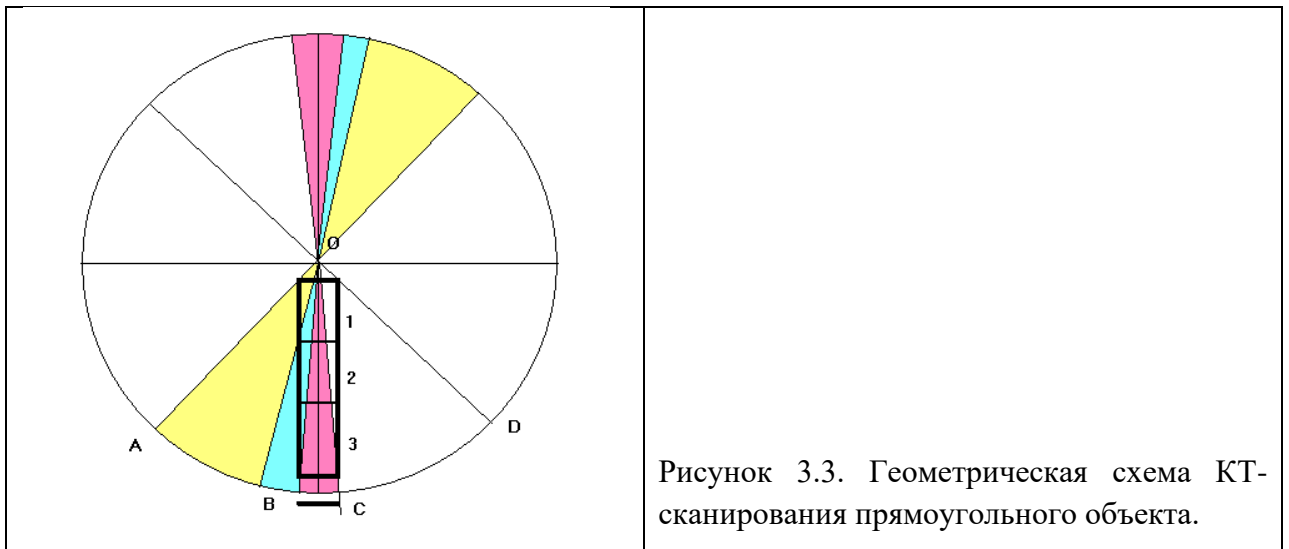
$\mu_{\text{air}}$  - линейный коэффициент ослабления воздуха

При энергии излучения 100 KeV линейные коэффициенты ослабления составляют для воды  $\mu_{\text{wat}}=0,165 \text{ см}^{-1}$ , для воздуха  $\mu_{\text{air}}=0,193 \text{ см}^{-1}$  [17].

Построение КТ-сканов основано на графическом отображении матрицы элементов изображения, в которой каждому пикселю присвоено значение рентгеновской плотности в единицах Хаунсфилда. Сигналы от сенсоров, пропорциональные интенсивности узкого рентгеновского пучка, прошедшего через исследуемый объект по направлениям, заданным геометрической схемой сканирования, обрабатываются и накапливаются в памяти компьютера. В результате сложной математической обработки, включающей алгоритмы восстановления и коррекции коэффициентов ослабления, формируется матрица плотностей размерностью 512x512 пикселей [21].

Следует отметить, что спектр излучения любой рентгеновской трубки, несмотря на применение фильтров, имеет полихроматический характер, т.е. содержит составляющие с различной длиной волн. Длинноволновые компоненты излучения при прохождении органов и тканей испытывают большее ослабление, чем коротковолновые. По этой причине результат КТ-денситометрии однородного изотропного объекта может отличаться в зависимости от его размеров.

Еще одним источником погрешностей денситометрии является *геометрическая схема* спирального КТ-сканирования. Рассмотрим ход узкого рентгеновского пучка при сканировании контрастного прямоугольного объекта, изображенный на рис.3.3. Наши рассуждения будут полностью справедливы и при использовании коллимированного веерного пучка, как это имеет место в современных многосенсорных системах. В этом случае центральный луч веерного пучка проходит через центр ротации КТ-системы. Траектория перемещения рентгеновской трубки и сенсоров имеет вид окружности (витка спирали с небольшим шагом) с центром ротации O.



При ротации трубки на  $360^\circ$  узкий пучок рентгеновского излучения проходит через исследуемый объект дважды: при расположении излучателя над объектом и при расположении излучателя под объектом в пределах угла AOD. Лучи, идущие за пределами этого угла, через объект не проходят.

В первом случае при построении изображения нижней зоны объекта (зона 3) на сенсоры поступает только излучение, прошедшее через зоны объекта 1 и 2. Во втором случае рентгеновский пучок проходит сначала через зону 3 и далее через зоны 2 и 1. Таким образом, в обоих случаях в построении изображения участвует пучок, прошедший ослабление по всей высоте объекта в пределах угла, обозначенного красным цветом.

При построении изображения объекта в зоне 1 участвует рентгеновский пучок из более широкого угла, не всегда проходящий через зоны 2 и 3 (в пределах углов, обозначенных желтым и зеленым цветом).

Если принять во внимание полихроматический спектр излучения трубки, а также тот факт, что более длинноволновая часть спектра испытывает большее ослабление, можно предположить, что энергия пучка, зафиксированная сенсорами, для зоны 1 будет выше, чем для зоны 3. Из этого следует, что плотность изображения в зоне 1 также будет ниже, чем в зоне 3. Различия плотности зон 1, 2 и 3 будут возрастать с повышением

рентгеновской контрастности объекта. В случае если объект имеет меньшее ослабление, чем окружающая среда, может наблюдаться обратное явление: возрастание измеряемой плотности от периферии к центру ротации системы.

Таким образом, различия измеряемой плотности зон изображения от центра ротации системы к периферии вполне могут быть обусловлены изложенными особенностями построения изображения при сканировании. К сожалению, мы не располагаем какой-либо информацией относительно программной коррекции плотности КТ-изображений.

Еще одним источником искажений результатов КТ-денситометрии может быть специфика работы программного обеспечения томографа. Закрытое программное обеспечение вместе с техническими особенностями каждой конкретной модели компьютерного томографа является защищенной интеллектуальной собственностью производителя и может представлять одну из причин цифрового шума, артефактов и погрешностей визуализации.

Указанные обстоятельства не позволяют исчерпывающе оценить возможности КТ-денситометрии для практических целей, в частности, для вычисления объема органа по его рентгеновской плотности. Попытка изучить некоторые феномены, связанные с особенностями КТ-денситометрии, например, такие как неравномерность измеряемой рентгеновской плотности, привела нас к необходимости экспериментального исследования этого метода с использованием простых физических объект-моделей.


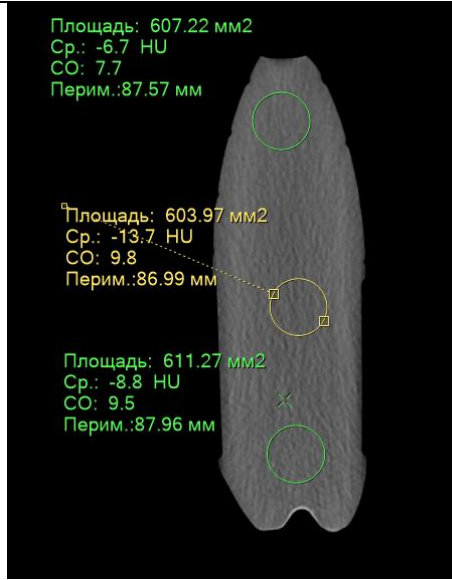
Целью экспериментальной части настоящего исследования явилась оценка возможности применения КТ-денситометрии как метода измерения рентгеновской плотности легкого для оценки объема распределения препарата при ИХПЛ, а также изучение факторов, влияющих на результаты измерений.

### 3.1.3.2. Результаты экспериментального изучения КТ-денситометрии на фантомах

В качестве фантомов для КТ-сканирования использовали 4 пластиковых флакона емкостью 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0л с питьевой водой, а также 5 флаконов емкостью 0,25л с растворами йопромида в концентрации 0; 5,2; 7,6; 10 и 20 мл/л.

Для каждого фантома произведено от 5 до 10 КТ-сканов с шагом 1,5мм с последующим измерением рентгеновской плотности в центральной зоне, наиболее близкой к центру ротации КТ-системы, и двух зонах, расположенных к периферии от центра ротации (рис.3.4-3.7).

**Водные фантомы.** КТ-сканы заполненных водой фантомов различной емкости представлены на рис.3.4-3.7. Центр ротации системы отмечен знаком х. Хорошо заметны различия измеряемой рентгеновской плотности в центральной зоне, наиболее близкой к центру ротации КТ-системы, и зонах, расположенных к периферии от центра ротации.

|   |  |
|---|--|
|  <p>Площадь: 608.84 мм<sup>2</sup><br/>Ср.: -4.8 НУ<br/>СО: 6.7<br/>Перим.:87.85 мм</p> <p>Площадь: 607.22 мм<sup>2</sup><br/>Ср.: -14.1 НУ<br/>СО: 8.9<br/>Перим.:87.48 мм</p> <p>Площадь: 608.84 мм<sup>2</sup><br/>Ср.: -9.6 НУ<br/>СО: 8.1<br/>Перим.:87.85 мм</p> |  <p>Площадь: 607.22 мм<sup>2</sup><br/>Ср.: -6.7 НУ<br/>СО: 7.7<br/>Перим.:87.57 мм</p> <p>Площадь: 603.97 мм<sup>2</sup><br/>Ср.: -13.7 НУ<br/>СО: 9.8<br/>Перим.:86.99 мм</p> <p>Площадь: 611.27 мм<sup>2</sup><br/>Ср.: -8.8 НУ<br/>СО: 9.5<br/>Перим.:87.96 мм</p> |
| <p>Рисунок 3.4. КТ-скан фантома с водой (0,5л). В центральной зоне (х - центр ротации системы) плотность составляет - 9,6НУ, в средней периферической зоне - 14,1НУ, в верхн. периферической зоне 4,8НУ.</p>  | <p>Рисунок 3.5. КТ-скан фантома с водой (1,0л). В центральной зоне (х - центр ротации системы) плотность составляет - 8,8НУ, в средней периферической зоне - 13,7НУ, в верхней периферической зоне - 6,7НУ.</p>  |

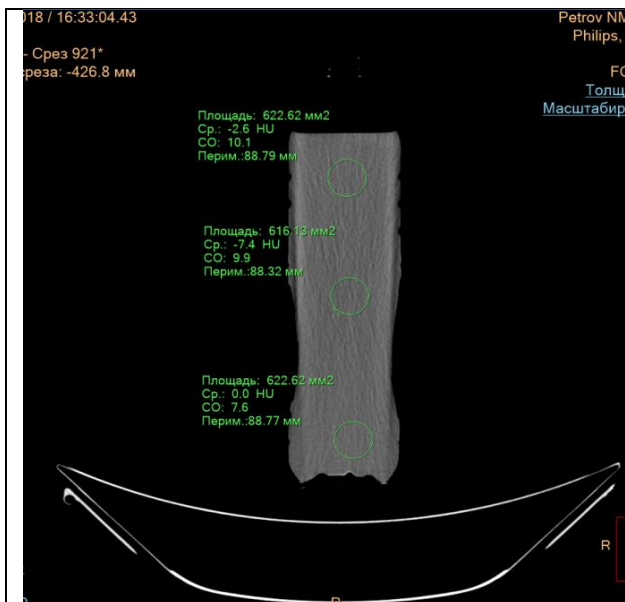


Рисунок 3.6. КТ-скан фантома с водой (1,5л). В центральной зоне (х - центр ротации системы) плотность составляет - 7,4НУ, в верхней периферической зоне - 2,6НУ, в нижней периферической зоне 0,0НУ.

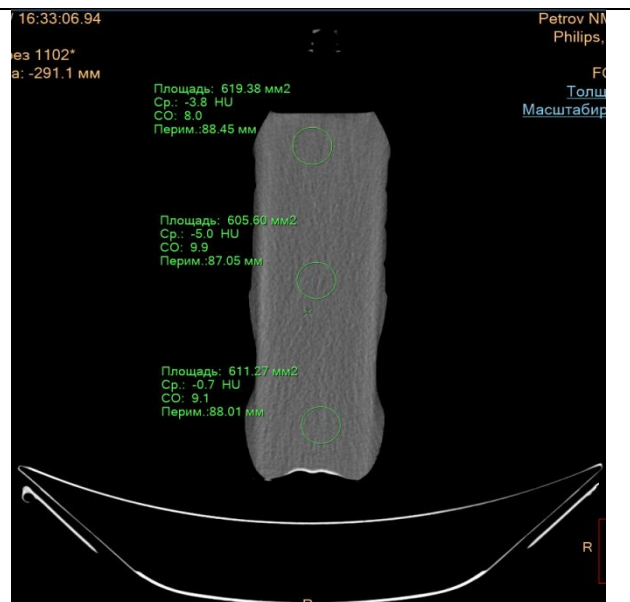


Рисунок 3.7. КТ-скан фантома с водой (2,0л). В центральной зоне (х - центр ротации системы) плотность составляет - 5,0НУ, в верхней периферической зоне - 3,8НУ, в нижней периферической зоне - 0,71НУ.

Таблица 3.2.

Результаты измерений КТ- плотности воды в зависимости от объема фантома и расположения зоны замера по отношению к центру ротации КТ-системы

| Объем флакона, л | Рентгеновская плотность, НУ [M±SD] |                           |                           |                          |
|------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                  | Центральная зона                   | Средняя периферийная зона | Верхняя периферийная зона | Нижняя периферийная зона |
| 0,5              | -7,22±4,11                         | -10,52±6,12               | -6,43±1,34                | -                        |
| 1,0              | -8,54±1,41                         | -11,96±1,64               | -7,14±1,20                | -                        |
| 1,5              | -4,28±2,99                         | -                         | -1,34±1,43                | -0,68±1,59               |
| 2,0              | -2,62±4,65                         | -                         | -0,96±0,72                | -0,96±0,72               |

Как следует из таблицы 3.2, рентгеновская плотность изображения вблизи центра ротации системы нарастает с увеличением объема флакона (рис.3.8). Аналогичный феномен наблюдается в верхней периферийной зоне. В нижней периферийной зоне, которая обычно и является зоной интереса при

КТ, в объемах 1,5 и 2,0л рентгеновская плотность приближается к референсной величине (0HU).

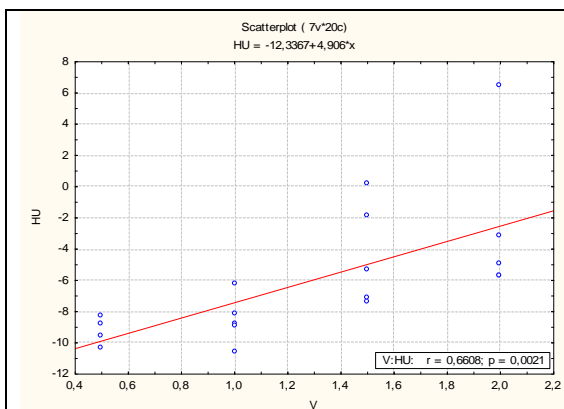


Рисунок 3.8. Зависимость результатов измерения рентгеновской плотности воды от объема фантома вблизи центра ротации КТ-системы.

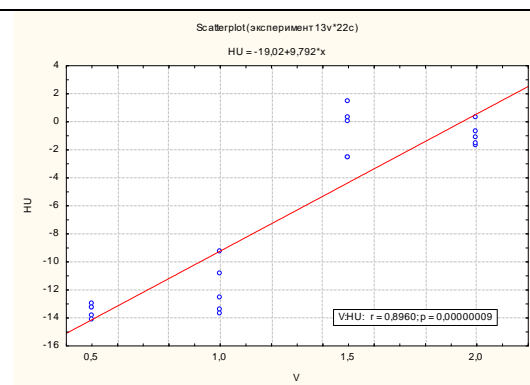


Рисунок 3.9. Зависимость результатов измерения рентгеновской плотности воды от объема фантома для периферийной зоны.

*Фантомы с контрастом.* С целью изучения влияния диагностических концентраций контраста на рентгеновскую плотность нами выполнено раздельное (рис. 3.10) и совместное (рис.3.11) КТ-сканирование 5 фантомов, содержащих возрастающие концентрации йодомида. Для каждого разведения выполнено от 5 до 10 измерений на последовательных сканах. Результаты представлены в табл. 3.3, 3.4.

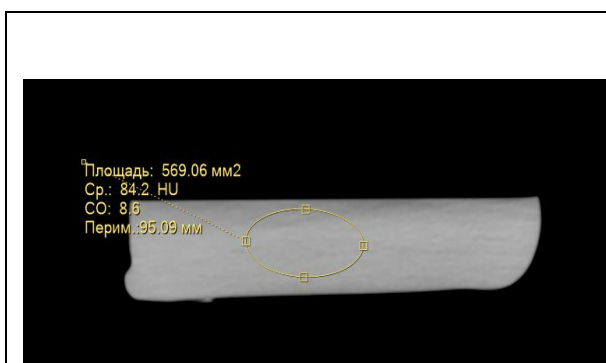


Рисунок 3.10. КТ-скан фантома (0,25л) с раствором йодомида в 0,9% хлориде натрия при раздельном сканировании.

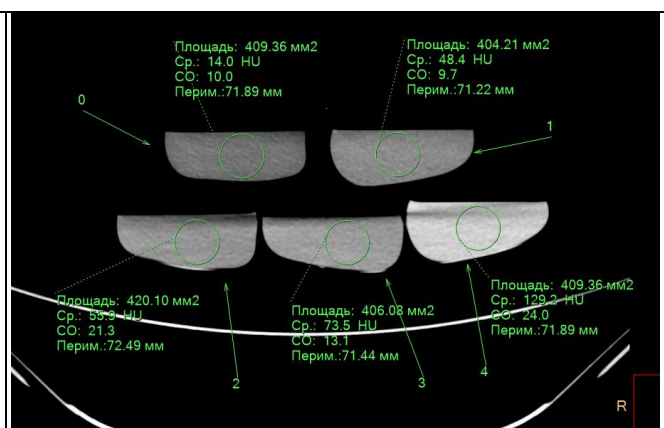


Рисунок 3.11. КТ-скан фантомов с различным содержанием йодомида при совместном сканировании.

Таблица 3.3.

Результаты измерения рентгеновской плотности растворов йодпромида [НУ] при раздельном сканировании фантомов

| КТ-сканы             | Концентрация йодпромида, мл/л |              |              |              |               |
|----------------------|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                      | 0                             | 5,2          | 7,6          | 10           | 20            |
| 1                    | 9                             | 47,8         | 59,9         | 84,2         | 140,6         |
| 2                    | 7,2                           | 46,4         | 51,8         | 83,4         | 142,3         |
| 3                    | 8,4                           | 49,4         | 51,6         | 82,7         | 141,4         |
| 4                    | 9,5                           | 50,3         | 57,5         | 82,4         | 140,4         |
| 5                    | 9,4                           | 46,8         | 61,8         | 82,6         | 142,7         |
| <b>Среднее, НУ</b>   | <b>8,70</b>                   | <b>48,14</b> | <b>56,52</b> | <b>83,04</b> | <b>141,48</b> |
| <b>Ст.отклонение</b> | <b>0,94</b>                   | <b>1,67</b>  | <b>4,65</b>  | <b>0,70</b>  | <b>1,01</b>   |

Как видно из табл. 3.3 и 3.4, стандартное отклонение результатов измерения рентгеновской плотности раствора при нулевой концентрации не превышает 1НУ т.е. 6,2 -10,1%, при концентрации йодпромида 20мл/л - 3НУ (2,3-7,1%). Также следует отметить, что плотность физиологического раствора, измеренная при совместном сканировании  $15,68 \pm 0,91$  НУ, была почти вдвое выше, чем при раздельном  $8,70 \pm 0,94$  НУ.

Напротив, средняя плотность раствора контраста 20мл/л при совместном сканировании равнялась  $129,84 \pm 3,04$  НУ, тогда как при раздельном сканировании составляла  $141,48 \pm 1,01$  НУ.

Таблица 3.4.

Результаты измерения рентгеновской плотности растворов йодпромида [НУ] при совместном сканировании фантомов

| КТ-сканы           | Концентрация йодпромида, мл/л |             |              |              |               |
|--------------------|-------------------------------|-------------|--------------|--------------|---------------|
|                    | 0                             | 5,2         | 7,6          | 10           | 20            |
| 1                  | 14                            | 48,4        | 55,9         | 73,5         | 129,2         |
| 2                  | 14,4                          | 48,9        | 54,8         | 69,9         | 129,4         |
| 3                  | 15,3                          | 48,2        | 52,5         | 69,5         | 125,8         |
| 4                  | 15,6                          | 48,4        | 56,2         | 72           | 128,5         |
| 5                  | 17,1                          | 49,4        | 55,5         | 72,3         | 129,5         |
| 6                  | 16,3                          | 48,6        | 54,9         | 74,1         | 129,2         |
| 7                  | 16,8                          | 48,9        | 57,9         | 74,6         | 131,4         |
| 8                  | 15,8                          | 49,5        | 55,3         | 74,9         | 127,9         |
| 9                  | 15,9                          | 49,8        | 58,8         | 74,7         | 129,5         |
| 10                 | 15,6                          | 50,9        | 65,3         | 76           | 138           |
| <b>Среднее, НУ</b> | <b>15,68</b>                  | <b>49,1</b> | <b>56,71</b> | <b>73,15</b> | <b>129,84</b> |
| <b>Ст. отклон.</b> | <b>0,91</b>                   | <b>0,78</b> | <b>3,29</b>  | <b>2,06</b>  | <b>3,03</b>   |



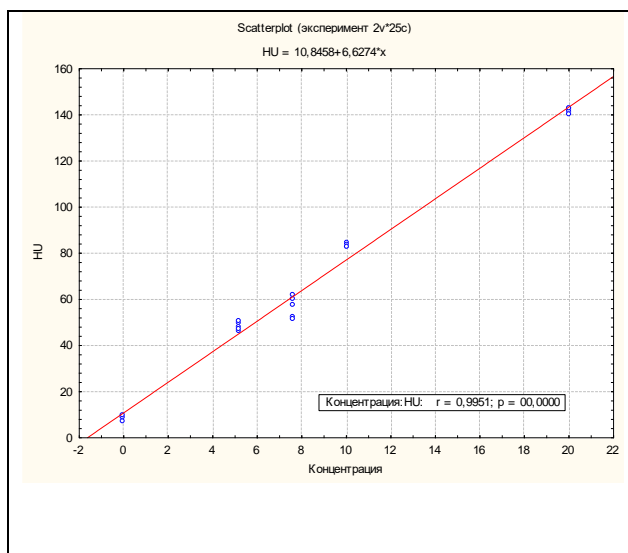


Рисунок 3.12. Зависимость рентгеновской плотности изображения [HU] от концентрации йодомида [мл/л] при раздельном сканировании фантомов.

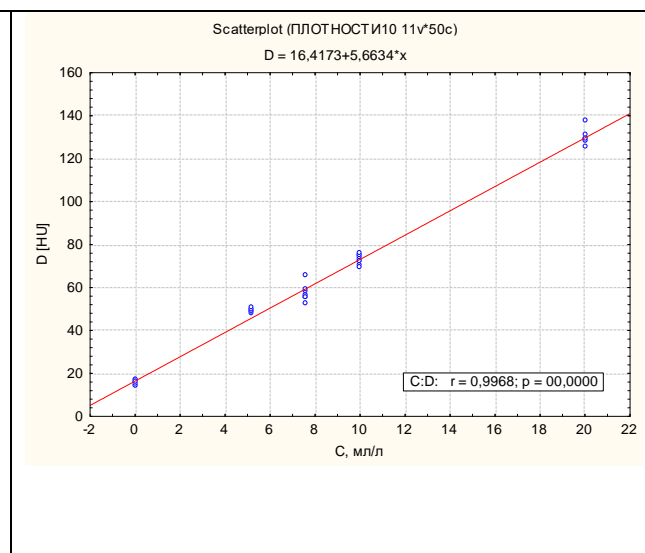


Рисунок 3.13. Зависимость рентгеновской плотности изображения [HU] от концентрации йопромаида [мл/л] при совместном сканировании фантомов.

В графическом представлении на рис.3.12 при раздельном сканировании видна линейная зависимость, описываемая уравнением регрессии  $HU = 10,85 + 6,627 * C$  ( $r=0,996; p<0,00001$ ). График зависимости плотности от концентрации при совместном сканировании (рис. 3.13) имеет меньший угол наклона и описывается уравнением регрессии  $HU = 16,41 + 5,663 * C$  ( $r=0,997; p<0,00001$ ).

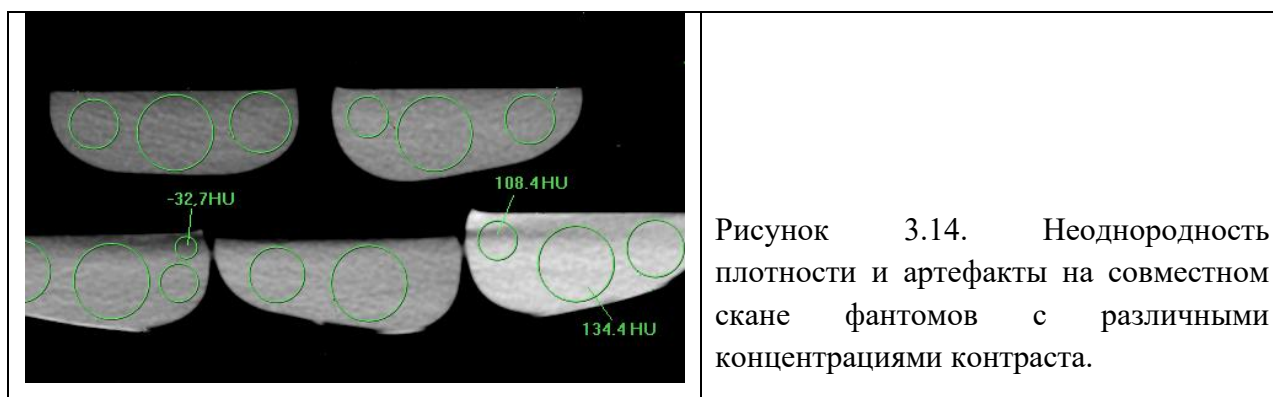
Сопоставление результатов отдельного и совместного КТ-сканирования фантомов приведено в табл.3.5, из которой следует, что рентгеновская плотность КТ-изображений фантомов с малыми концентрациями йопромаида (<10 мл/л) при совместном сканировании оказывается завышенной по сравнению с раздельным сканированием: при отсутствии контраста - на 5,6HU, при концентрации контраста 5,2 мл/л - на 0,96HU. При более высоких концентрациях контраста плотность растворов оказывается заниженной на 9,9HU при 10мл/л и на 11,6HU при 20мл/л.

Таблица 3.5.

Сопоставление рентгеновской плотности фантомов, измеренной при раздельном и совместном КТ-сканировании

| Вид исследования           | Параметр                        | Концентрация йодомида, мл/л |              |              |              |               |
|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                            |                                 | 0                           | 5,2          | 7,6          | 10           | 20            |
| Раздельное КТ-сканирование | Среднее, HU                     | 10,05                       | 48,14        | 56,52        | 83,04        | 141,48        |
|                            | Ст.отклонение                   | 2,08                        | 1,67         | 4,65         | 0,70         | 1,01          |
| Совместное КТ-сканирование | Среднее, HU                     | 15,68                       | 49,1         | 56,71        | 73,15        | 129,84        |
|                            | Ст.отклонение                   | 0,91                        | 0,78         | 3,29         | 2,06         | 3,03          |
|                            | <b>Разница средних значений</b> | <b>-5,63</b>                | <b>-0,96</b> | <b>-0,19</b> | <b>+9,89</b> | <b>+11,64</b> |

*Артефакты.* На всех сканах хорошо прослеживается неоднородность плотности фантомов, которая обусловлена в первую очередь собственными шумами сенсоров (более заметно на изображениях с малой плотностью), а также вычислительными шумами (ошибками приближенных вычислений) при расчете матриц плотностей.



Кроме того, как можно видеть на рис.3.14, имеются артефакты в виде темных полос на линиях продолжения горизонтальных уровней содержимого флаконов. Еще одним интересным артефактом является «подтягивание» краев горизонтальных уровней контраста к центру ротации системы, хорошо

заметное на рис. 3.14 и значительно превышающее величину естественного мениска уровня жидкости.

### **3.1.3.3. КТ-денситометрия как метод измерения легочного объема**

Интерес представляет изучение возможности оценки объема легкого по рентгеновской плотности на КТ-сканах с болюсным контрастным усилением. Фиксированный объем рентгеноконтрастного вещества, обычно равный 30,0мл йопромидом (ультивист) автоматическим инжектором вводится в кубитальную вену и, смешиваясь с венозной кровью, через правые отделы сердца поступает в артериальную систему легких. Распределение контраста в левое и правое легкое происходит пропорционально сечениям легочных артерий, плотность контрастирования легких оказывается связанной с емкостью сосудистого русла. Нами изучены результаты КТ-денситометрии легких в сопоставлении с данными КТ-волюметрии у 18 пациентов (30 измерений левого и правого легких). Измеряли физический объем легкого по результатам 3-D реконструкции с КТ-волюметрией, нативную плотность легкого, плотность легкого в артериальную и венозную фазы стандартного болюсного контрастирования йопромидом. Кроме того, нами были рассчитаны индексы нативной и артериальной плотности легкого, представляющие собой отношение плотности в HU к объему легкого по КТ, без контраста и в артериальную фазу болюсного контрастирования. Полученные результаты представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6.

## Результаты КТ-денситометрии и КТ-волюметрии легких (n=30)

| № наблюдения          | КТ-объем легкого V, [мл] | Нативная плотность легкого Do, [HU] | Артериальная плотность легкого, Da [HU] | Венозная плотность легкого, Dv [HU] | Индекс нативной плотности Do/V, [HU/мл] | Индекс артериальной плотности Da/V, [HU/мл] |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|---|
| 1                     | 2365                     | -827                                | -805                                    | -818                                | -0,34968                                | -0,34038                                    |
| 2                     | 2223                     | -848                                | -826                                    | -837                                | -0,38147                                | -0,37157                                    |
| 3                     | 1964                     | -813                                | -784                                    | -780                                | -0,41395                                | -0,39919                                    |
| 4                     | 3309                     | -847                                | -825                                    | -836                                | -0,25597                                | -0,24932                                    |
| 5                     | 1506                     | -800                                | -767                                    | -                                   | -0,53121                                | -0,5093                                     |
| 6                     | 2477                     | -852                                | -814                                    | -831                                | -0,34396                                | -0,32862                                    |
| 7                     | 2156                     | -823                                | -815                                    | -800                                | -0,38173                                | -0,37801                                    |
| 8                     | 3045                     | -852                                | -835                                    | -846                                | -0,2798                                 | -0,27422                                    |
| 9                     | 2018                     | -805                                | -783                                    | -792                                | -0,39891                                | -0,38801                                    |
| 10                    | 3097                     | -849                                | -830                                    | -830                                | -0,27414                                | -0,268                                      |
| 11                    | 2808                     | -846                                | -835                                    | -839                                | -0,30128                                | -0,29736                                    |
| 12                    | 2427                     | -850                                | -806                                    | -821                                | -0,35023                                | -0,3321                                     |
| 13                    | 2717                     | -833                                | -823                                    | -809                                | -0,30659                                | -0,30291                                    |
| 14                    | 2811                     | -822                                | -795                                    | -                                   | -0,29242                                | -0,28282                                    |
| 15                    | 2396                     | -851                                | -825                                    | -                                   | -0,35518                                | -0,34432                                    |
| 16                    | 2846                     | -827                                | -806                                    | -816                                | -0,29058                                | -0,2832                                     |
| 17                    | 2884                     | -853                                | -834                                    | -831                                | -0,29577                                | -0,28918                                    |
| 18                    | 2282                     | -809                                | -781                                    | -787                                | -0,35451                                | -0,34224                                    |
| 19                    | 3804                     | -846                                | -828                                    | -834                                | -0,2224                                 | -0,21767                                    |
| 20                    | 1846                     | -800                                | -764                                    | -                                   | -0,43337                                | -0,41387                                    |
| 21                    | 2817                     | -858                                | -819                                    | -823                                | -0,30458                                | -0,29073                                    |
| 22                    | 2634                     | -823                                | -816                                    | -797                                | -0,31245                                | -0,30979                                    |
| 23                    | 3418                     | -854                                | -835                                    | -843                                | -0,24985                                | -0,24429                                    |
| 24                    | 2501                     | -822                                | -802                                    | -769                                | -0,32867                                | -0,32067                                    |
| 25                    | 3424                     | -852                                | -833                                    | -825                                | -0,24883                                | -0,24328                                    |
| 26                    | 3194                     | -849                                | -836                                    | -837                                | -0,26581                                | -0,26174                                    |
| 27                    | 2828                     | -849                                | -809                                    | -816                                | -0,30021                                | -0,28607                                    |
| 28                    | 2822                     | -828                                | -820                                    | -812                                | -0,29341                                | -0,29057                                    |
| 29                    | 2874                     | -820                                | -794                                    | -                                   | -0,28532                                | -0,27627                                    |
| 30                    | 2302                     | -840                                | -811                                    | -                                   | -0,3649                                 | -0,3523                                     |
| <b>Среднее</b>        | <b>2659,83</b>           | <b>-834,93</b>                      | <b>-811,87</b>                          | <b>-817,87</b>                      | <b>-0,3256</b>                          | <b>-0,3163</b>                              |
| <b>Ст. отклонение</b> | <b>513,52</b>            | <b>17,88</b>                        | <b>20,53</b>                            | <b>20,94</b>                        | <b>0,064</b>                            | <b>0,061</b>                                |

На рис. 3.15 и 3.16 представлены графики зависимости нативной и артериальной плотности легкого от его физического объема. Можно заметить некоторую отрицательную корреляцию плотности и объема

легкого:  $r = -0,666$  для нативной и  $r = -0,745$  для артериальной плотности легкого.

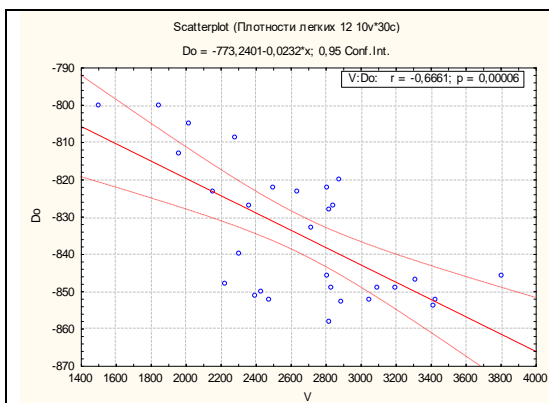


Рисунок 3.15. Зависимость нативной плотности легкого от его физического объема.

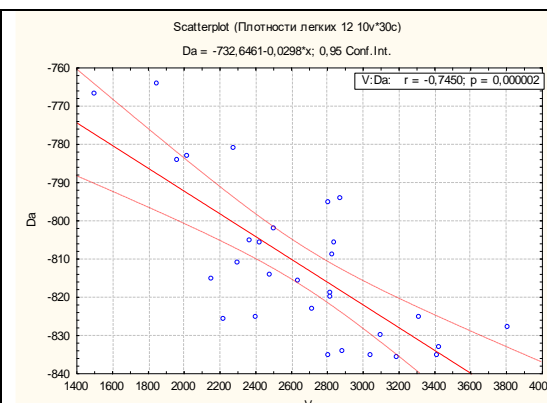


Рисунок 3.16. Зависимость артериальной плотности легкого от его физического объема.

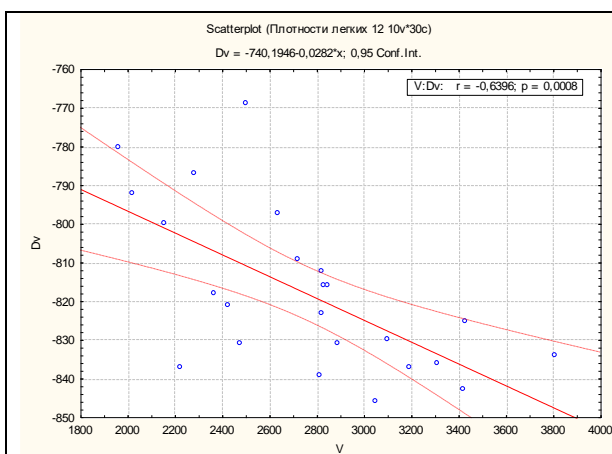


Рисунок 3.17. Зависимость венозной плотности легкого от его физического объема.

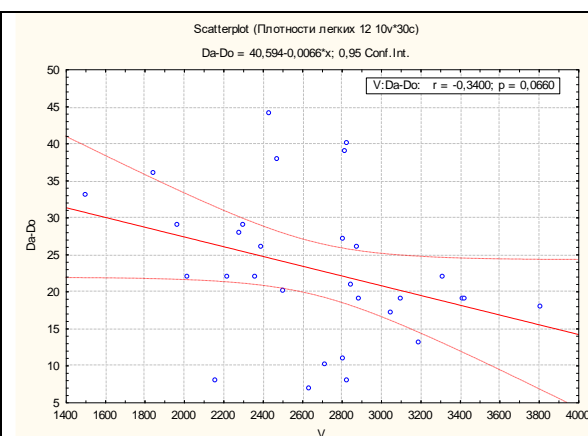


Рисунок 3.18. Зависимость разницы между артериальной и нативной плотностью легкого от его физического объема.

Для венозной плотности, представленной на рис. 3.17, также имеется умеренная отрицательная корреляция:  $r = -0,639$ . Обращает на себя внимание значительное количество наблюдений, выходящих за границы 0,95 – доверительного интервала.

При изучении разницы между артериальной и нативной плотностью легкого, обусловленной появлением контраста в капиллярной системе легких, коэффициент корреляции снижается до  $r = -0,340$  (рис. 3.18).

Таким образом, наблюдается умеренная отрицательная корреляция между физическим объемом легкого, измеренным по КТ-вольюметрии, и данными КТ-денситометрии при различных концентрациях введенного контраста и без него (нативная плотность), когда в качестве контрастного вещества выступает железо, содержащееся в крови.

Очевидно, что дополнительное введение контраста повышает исходную (нативную) плотность легкого пропорционально его концентрации в сосудистой системе легкого, которая, в свою очередь, определяется емкостью легочной капиллярной сети.

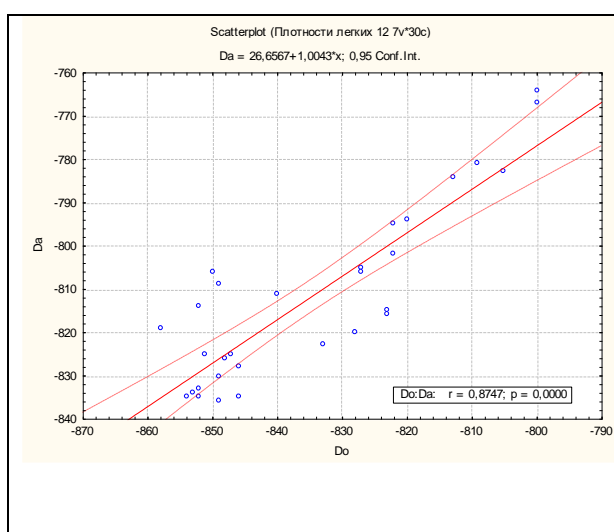


Рисунок 3.19. Зависимость артериальной плотности легкого от его нативной плотности.

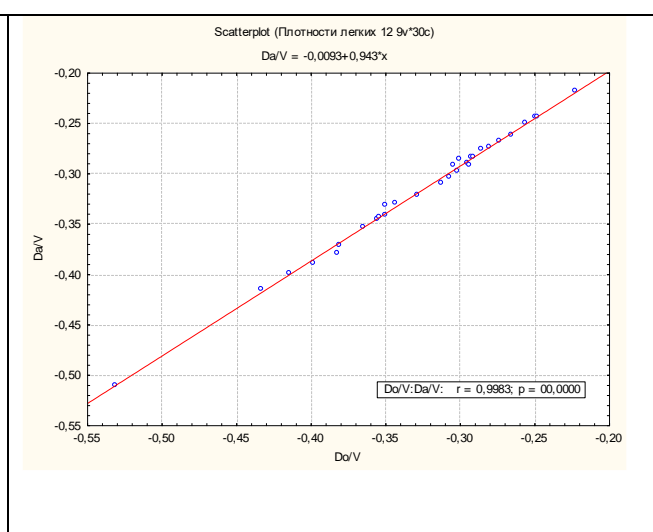


Рисунок 3.20. Зависимость индекса артериальной плотности от индекса нативной плотности легкого.

Зависимость плотности легкого в артериальную фазу контрастирования от исходной (нативной) плотности представлена на рис. 3.19, где можно наблюдать достаточно сильную положительную корреляцию ( $r = +0,845$ ), несмотря на значительное количество наблюдений, выходящих за пределы доверительного интервала.

Для компенсации разброса данных, связанного с аппаратными особенностями КТ-денситометрии (прежде всего зависимость результатов измерения плотности от объема зоны измерения), а также ошибок, связанных, с расположением зоны измерения относительно центра вращения

КТ-системы, мы использовали отношение плотности к объему легкого (индекс плотности). График зависимости индекса артериальной плотности ( $Da/V$ ) от индекса нативной плотности ( $Do/V$ ) представлен на рис. 3.20. Можно видеть, что все точки наблюдений легли в зону доверительного интервала с минимальным разбросом и очень высоким уровнем корреляции ( $r = +0,998$ ;  $p=0,0000$ ) и оказались связаны уравнением линейной регрессии:

$$\frac{Da}{V} = -0,0093 + 0,943 \frac{Do}{V} \quad (4)$$

Полученное уравнение позволяет связать объем легкого  $V$  с данными КТ-денситометрии:

$$\frac{Da}{V} - 0,943 \frac{Do}{V} = -0,0093 \quad (5)$$

где  $Da$  – артериальная плотность легкого, HU  
 $Do$  – нативная плотность легкого, HU  
 $V$  – объем легкого, мл

Из уравнения (5) следует:

$$V = \frac{Da - 0,943Do}{-0,0093} \quad (6)$$

### 3.2. Расчет индивидуальной дозы мелфалана

Для разработки методики индивидуализации дозы мелфалана, основанной на объеме оперируемого лёгкого, нами ретроспективно изучена контрольная группа из 27 пациентов, получивших лечение в объеме метастазэктомии с нормотермической ИХПЛ мелфаланом в фиксированной дозе 50мг (38 процедур). При двусторонних перфузиях (11 наблюдений) в

случае развития постперфузионного отека легкого дозу цитостатика для контралатеральной ИХПЛ обычно снижали. Применяемые дозы были приведены к перфузируемому объему легкого по данным КТ-волюметрии (удельная доза препарата на 1 мл легочного объема). Изучена частота развития клинически значимого, т.е. сопровождающегося дыхательной недостаточностью, постперфузионного отека в зависимости от удельной дозы. Результаты представлены на ранжированном графике на рис.3.21.

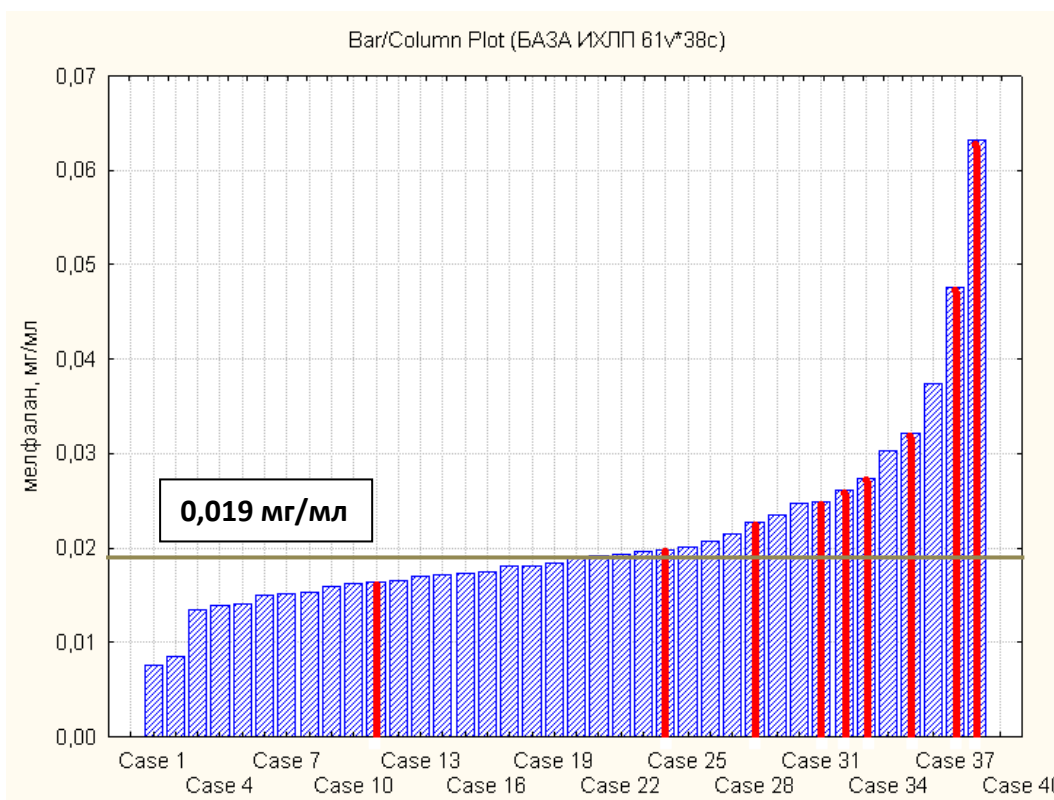


Рисунок 3.21. Зависимость развития клинически значимого постперфузионного отека легкого от удельной дозы мелфалана (мг на мл объема легкого). Красным цветом отмечены случаи отека.

Как видно из рис.3.21, при удельной дозе мелфалана менее 0,019 мг/мл клинически значимый постперфузионный отек легкого был отмечен в 1 случае из 23, тогда как при удельной дозе превышающей 0,019 мг/мл отек легких отмечался в 8 наблюдениях из 15 ( $P_{\text{ТМФ}}=0,00091$ ).



Таким образом, безопасная индивидуальная доза мелфалана для нормотермической ИХПЛ может быть рассчитана на основании данных КТ-денситометрии (формула 6) перфузируемого легкого:

$$M = 0,019 * Vp = 0,019 \left( \frac{Da - 0,943Do}{-0,0093} \right) \quad (7)$$

где  $M$  – индивидуальная доза мелфалана, мг

$V$  – объем перфузируемого легкого по КТ-денситометрии, мл;

$Da$  – плотность легкого в артериальную фазу контрастирования, HU

$Do$  – нативная плотность легкого, HU

В окончательном виде индивидуальная доза мелфалана для 30-минутной нормотермической химиоперфузии легкого может быть рассчитана по формуле:

$$M = -2,043(Da - 0,943Do) \quad (8)$$

## **ГЛАВА 4.**

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ДОЗИРОВАНИЯ МЕЛФАЛАНА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЕГКОГО**

В контрольной группе при выполнении нормотермической изолированной химиоперфузии легкого мелфалан применяли в фиксированной дозе 50мг вне зависимости от антропометрических параметров. При метахронных двусторонних перфузиях, в трех случаях клинически значимого постперфузионного отека легкого, дозу мелфалана для контрлатеральной процедуры снижали до 30мг.

Средняя дозировка мелфалана в основной группе (50,54мг) довольно точно соответствовала рекомендованной Hendriks и соавт. [57] фиксированной дозе 50мг, однако наблюдались значительные колебания индивидуальных доз от 25 до 70мг.

Возникает вопрос: повлиял ли индивидуальный расчет дозы цитостатика на системную и локальную токсичность мелфалана и эффективность изолированной химиоперфузии?

#### **4.1. Системная токсичность мелфалана в основной и контрольной группах**

Несмотря на применяемые меры изоляции перфузируемого легкого от системы кровообращения и отмывание органа от химиопрепарата по окончании процедуры, некоторое количество мелфалана (2-4%) все же поступает в системный кровоток, вызывая токсические реакции в виде тошноты и рвоты. Частота возникновения этих реакций представлена в таблице 4.1. Послеоперационный период после ИХПЛ был осложнён

тошнотой у небольшого числа пациентов – 4 (12%) в каждой из групп и рвотой у 1 (3%) в основной и 2 (5%) - в контрольной группе.

**Таблица 4.1.**

**Тошнота и рвота после ИХПЛ в основной и контрольной группах**

| Осложнение | Степень токсичности (по Common Toxicity Criteria) | Основная группа (34 ИХПЛ) | Контрольная группа (38 ИХПЛ) | Р <sub>тмф</sub> |
|------------|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| Тошнота    | I   | 3                         | 1                            | 0,221            |
|            | II  | 1                         | 1                            | 0,505            |
|            | III   | 0                         | 2                            | 0,275            |
|            | всего   | 4                         | 4                            | 0,286            |
| Рвота      | I   | 1                         | 0                            | 0,472            |
|            | II  | 0                         | 2                            | 0,275            |
|            | всего   | 1                         | 2                            | 0,401            |

Предотвращение и купирование тошноты и рвоты в раннем послеоперационном периоде у всех больных осуществлялось путём введения антагонистов рецепторов серотонина. На фоне антиэметической терапии продолжительность тошноты и рвоты лёгкой и средней степени тяжести составила 1 сутки, тошноты и рвоты тяжёлой степени – 3 суток.

Таким образом, различий в частоте тошноты и рвоты при различных способах дозирования мелфалана не отмечалось.

К осложнениям послеоперационного периода, напрямую не связанных с цитостатиком, были отнесены анемия, мерцательная аритмия и пневмония (таблица 4.2).

Таблица 4.2.

## Осложнения, не связанные с применением противоопухолевых препаратов

| Осложнение                 | Степень выраженности | Основная группа (34 ИХПЛ) | Контрольная группа (38 ИХПЛ) | Ртмф  |
|----------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|-------|
| Постгеморрагическая анемия | I                    | 2                         | 2                            | 0,383 |
|                            | II                   | 2                         | 3                            | 0,338 |
|                            | III                  | 1                         | 1                            | 0,505 |
|                            | всего                | 5                         | 6                            | 0,254 |
| Мерцательная аритмия       |                      | 1                         | 2                            | 0,401 |
| Мелкоочаговая пневмония    |                      | 0                         | 1                            | 0,528 |

Наиболее частым осложнением была постгеморрагическая анемия различной степени 5 (15%) в основной группе и 6 (16%) в контрольной. Развитие анемии в послеоперационном периоде чаще отмечалось при наличии исходной анемии или при выполнении сопровождавшегося кровопотерей пневмолиза в случаях реторакотомии. Для коррекции анемии потребовалось введение свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы в небольших объемах (250-350 мл).

Мерцательная аритмия отмечена в 1 наблюдении в основной группе и 2 наблюдениях в контроле. Поскольку мелфалан не имеет выраженной кардиотоксичности, мы не склонны связывать возникновение аритмии с применением этого препарата.

Пневмония в послеоперационном периоде была отмечена в 1 случае в контрольной группе у пациентки, перенесшей клинически значимый постперфузионный отек легкого.

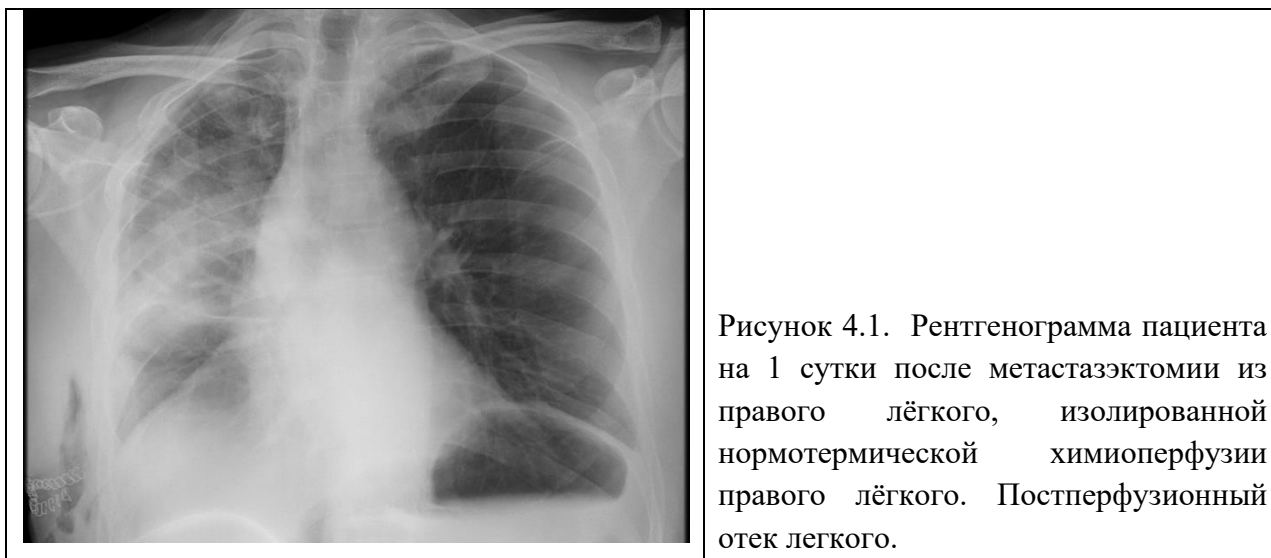
#### **4.2. Локальная токсичность мелфалана и постперфузионный отек легкого**

Характерной особенностью течения послеоперационного периода после проведения ИХПЛ является частое возникновение постперфузионного интерстициального отека легкого [22]. В развитии этого осложнения играют роль превышение физиологического предела давления в легочной артерии во время процедуры, низкая осмолярность перфузионного раствора, нарушение лимфатического дренажа легкого в результате лимфодиссекции. Для нас принципиальное значение имеет токсическое повреждение эндотелия легочных капилляров мелфаланом. Избыточная экспозиция к цитостатику может вызывать немедленное или отсроченное повреждение сосудистого эндотелия, что приводит к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и резкому возрастанию скорости фильтрации жидкости в интерстициальное пространство. В этом случае отек легкого может развиваться даже при нормальных величинах давления в легочной артерии и капиллярах.

Следует заметить, что нарушение проницаемости эндотелия капилляров с избыточным поступлением жидкости в интерстициальное пространство закономерно происходит во всех случаях изолированной перфузии легкого и обусловлено прямым повреждающим действием азотистого иприта, каковым и является мелфалан. По этой причине точное индивидуальное дозирование цитостатика играет принципиальную роль в удержании интерстициального отека легкого в клинически допустимых границах, предполагающих отсутствие выраженной дыхательной недостаточности.

В качестве иллюстрации можно привести обзорную рентгенограмму грудной клетки больного с постперфузионным отеком легкого,

сопровождаясь дыхательной недостаточностью средней степени (Рис. 4.1).



**Таблица 4.1.**

**Частота возникновения постперфузионного интерстициального отека легкого**

| Осложнение                    | Степень выраженности  | Основная группа<br>(34 ИХПЛ) | Контрольная группа<br>(38 ИХПЛ) | Ртмф         |
|-------------------------------|---|------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Интерстициальный отек легкого | Без дыхательной недостаточности (ДН)<br>(выявлен рентгенологически) | 7                            | 2                               | <b>0,044</b> |
|                               | С явлениями ДН  | 1                            | 7                               | <b>0,036</b> |
|                               | В т.ч.:   |                              |                                 |              |
|                               | ДН легкой степени   | 1                            | 4                               | 0,179        |
|                               | ДН средней степени  | -                            | 2                               | 0,275        |
|                               | ДН тяжелой степени  | -                            | 1                               | 0,527        |
|                               | Всего   | 8                            | 9                               | 0,218        |

Как видно из таблицы 4.1, в основной группе постперфузионный отек легкого выявлялся в 7 случаях лишь рентгенологически и в 1 случае сопровождался явлениями дыхательной недостаточности легкой степени. В контрольной группе отмечено 9 случаев отека легкого, в т.ч. в 7 случаях с

явлениями дыхательной недостаточности различной степени тяжести. При этом в двух случаях отек сопровождался развитием дыхательной недостаточности средней степени тяжести и в одном случае – тяжелой дыхательной недостаточностью.

Все больные с явлениями постперфузионного отека легкого получали диуретики, глюкокортикоиды, инфузионную терапию, направленную на поддержание нормального кислотно-основного равновесия, лекарственные препараты, повышающие осмотическое давление плазмы, а также симптоматические средства. Летальных исходов, связанных с этим осложнением, ни в основной, ни в контрольной группах не было.

Снижение частоты клинически значимого постперфузионного отека легкого в основной группе может свидетельствовать о меньшей локальной токсичности индивидуально рассчитанных доз мелфалана.

#### **4.3. Лечебная эффективность ИХПЛ с индивидуальным расчетом дозировок мелфалана**

Критерием лечебной эффективности регионарной химиотерапии, к которой относится ИХПЛ, принято считать длительность периода без возникновения местного рецидива (локальная безрецидивная выживаемость). Вторым, более важным с клинической точки зрения критерием, может являться общая выживаемость, при многих опухолях тесно связанная с безрецидивной выживаемостью.

На рис. 4.2. представлена кумулятивная общая (наблюдаемая) выживаемость пациентов, перенесших метастазэктомию с ИХПЛ в основной (индивидуальная дозировка мелфалана по КТ-денситометрии) и контрольной группах (дозировка по площади поверхности тела и стандартная дозировка).

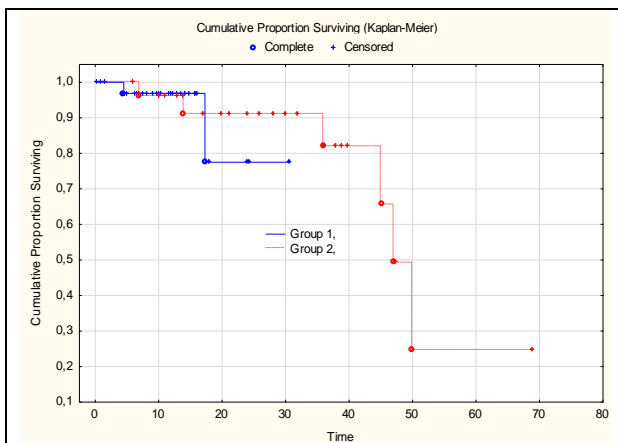


Рисунок 4.2. Общая выживаемость больных в основной (1) и контрольной (2) группах. Log-rank test:  $p=0,749$ .

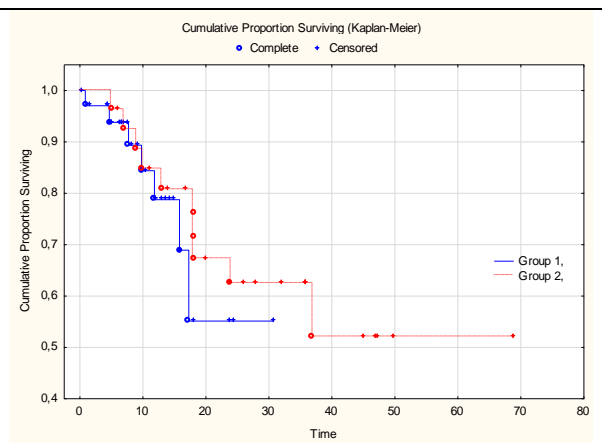


Рисунок 4.3. Локальная безрецидивная выживаемость больных в основной (1) и контрольной (2) группах. Log-rank test:  $p=0,564$ .

Общая одногодичная выживаемость в основной группе составляла  $91,7 \pm 3,5\%$ , в контрольной -  $96,4 \pm 3,7\%$ . Двухлетняя выживаемость равнялась, соответственно,  $80,4 \pm 8,7\%$  и  $91,6 \pm 8,3\%$ . Статистически значимых различий кумулятивной выживаемости не найдено (log-rank test  $p > 0,5$ ).

Выживаемость до развития местного (в легком) рецидива представлена на рис. 4.3. Одногодичная безрецидивная выживаемость в основной группе составляла  $77,8 \pm 3,5\%$ , в контрольной -  $80,4 \pm 3,7\%$ . Двухлетняя выживаемость равнялась, соответственно,  $53,7 \pm 8,6\%$  и  $66,9 \pm 8,4\%$ . Статистически значимых различий также не отмечено (log-rank test  $p > 0,5$ ).

Таким образом, наше исследование продемонстрировало статистически значимое снижение частоты постперфузионного отека легкого, сопровождающегося дыхательной недостаточностью, и сопоставимую эффективность индивидуальной дозировки мелфалана в сравнении с традиционными методами применения этого цитостатика при ИХПЛ.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, следует отметить, что настоящее исследование продемонстрировало возможность использования широко применяемой в диагностике легочных метастазов компьютерной томографии грудной клетки с болюсным контрастным усилением для индивидуального дозирования мелфалана при ИХПЛ.

Введение контраста в артериальной фазе исследования повышает рентгеновскую плотность легкого обратно пропорционально емкости сосудистого русла органа. Это позволяет при стандартизированном введении контраста по разности показателей нативной и артериальной плотности, выраженных в единицах Хаунсфилда, вычислить объем подлежащего перфузии легкого, который имеет значительную индивидуальную вариабельность и может быть снижен в результате предшествовавших операций. В качестве референтного объема мы использовали данные КТ-волюметрии. Ранее было показано, что при ИХПЛ дозирование цитостатика на единицу легочного объема повышает эффективность перфузии и является более обоснованным, чем дозирование по площади поверхности тела пациента или использование фиксированных доз препарата (Патент № 2654417) [5].

Нами изучены некоторые недокументированные технические особенности КТ-волюметрии, связанные с геометрической схемой сканирования и полихроматическим спектром излучения применяемых в КТ-системах рентгеновских трубок, влияющие на результат измерения рентгеновской плотности изображения. По этой причине простое вычисление легочного объема по регрессионным моделям только нативной или только артериальной плотности оказывается недостаточно точным. Так коэффициент корреляции объема и артериальной плотности легкого равен  $r = -0,745$ .

При использовании индексов нативной и артериальной плотности т.е. плотности, отнесенной к объему легкого, коэффициент корреляции этих двух показателей достигает  $r = +0,998$  ( $p < 0,00001$ ), что позволяет вычислить легочный объем с помощью уравнения линейной регрессии:

$$V = \frac{Da - 0,943Do}{-0,0093}$$

где  $Da$  – артериальная плотность легкого, НУ

$Do$  – нативная плотность легкого, НУ

$V$  – объем легкого, мл

При ретроспективном изучении клинических и КТ-данных контрольной группы из 27 больных, подвергнутых ИХПЛ с фиксированной дозой мелфалана, равной 50мг, была установлена граничная удельная доза, превышение которой приводит к повышению вероятности постперфузионного отека легких.

При удельной дозе мелфалана менее 0,019 мг на 1 мл легочного объема (по КТ-волюметрии) клинически значимый постперфузионный отек легкого был отмечен в 1 случае из 23, тогда как при удельной дозе превышающей 0,019 мг/мл отек легких отмечался в 8 наблюдениях из 15 ( $P_{\text{ТМФ}} = 0,00091$ ). Полученная величина была взята за основу для определения индивидуальной перфузионной дозы мелфалана, которая вычисляется путем умножения удельной дозы (0,019 мг/мл) на объём лёгкого по данным КТ-денситометрии:

$$M = 0,019 * Vp = 0,019 \left( \frac{Da - 0,943Do}{-0,0093} \right) = -2,043(Da - 0,943Do)$$

где  $M$  - индивидуальная перфузионная доза мелфалана, мг.

Разработанная нами методика расчета дозы апробирована у 27 пациентов основной (проспективной) группы. При изучении результатов перфузии статистически значимых различий в частоте системных токсических эффектов не отмечено. При изучении локальной токсичности

было установлено, что общая частота постперфузионного отека легкого в основной и контрольной группах не отличалась и составляла 23,5% и 23,6%, соответственно ( $p=0,218$ ). Однако частота клинически значимого отека легкого, сопровождающегося дыхательной недостаточностью, в основной группе составила 2,9% (1 из 34), в то время как в контрольной группе равнялась 18% (7 из 38) ( $p_{\text{тмф}}=0,036$ ).

Эффективность ИХПЛ была изучена по критериям общей (наблюдаемой) и безрецидивной выживаемости. Общая годовичная выживаемость в основной группе составляла  $91,7 \pm 3,5\%$ , в контрольной -  $96,4 \pm 3,7\%$ . Двухлетняя выживаемость равнялась, соответственно,  $80,4 \pm 8,7\%$  и  $91,6 \pm 8,3\%$ . Статистически значимых различий кумулятивной выживаемости не найдено (log-rank test  $p > 0,5$ ).

Годовичная выживаемость до развития местного (в легком) рецидива в основной группе составляла  $77,8 \pm 3,5\%$ , в контрольной -  $80,4 \pm 3,7\%$ . Двухлетняя безрецидивная выживаемость равнялась, соответственно,  $53,7 \pm 8,6\%$  и  $66,9 \pm 8,4\%$ . Статистически значимых различий также не отмечено (log-rank test  $p > 0,5$ ).

Таким образом, наше исследование показало 15% снижение частоты клинически значимого постперфузионного отека легкого и сопоставимую эффективность индивидуальной дозировки мелфалана в сравнении с применением фиксированной дозы.

## ВЫВОДЫ

1. КТ-денситометрия имеет особенности, связанные с геометрической схемой сканирования и применяемым спектром излучения, влияющие на точность измерения рентгеновской плотности изображения.
2. Разработан способ индивидуального расчета дозы мелфалана для ИХПЛ по результатам КТ-денситометрии легких с контрастированием, согласно которому индивидуальную перфузионную дозу мелфалана вычисляют по формуле:
$$M = -2,043(Da - 0,943Do),$$
где  $Da$  – артериальная плотность легкого, НУ  
 $Do$  – нативная плотность легкого, НУ  
 $M$  - индивидуальная перфузионная доза мелфалана, мг.
3. Системная токсичность предлагаемой методики изолированной химиоперфузии легкого с индивидуальной дозировкой мелфалана сопоставима с таковой при фиксированном дозировании препарата.
4. Индивидуализация дозировки мелфалана на основе КТ-денситометрии легкого приводит к снижению частоты клинически значимого постперфузионного отека легкого на 15% в сравнении с традиционной методикой ИХПЛ ( $p_{\text{тмф}}=0,036$ ).
5. Эффективность разработанной методики ИХПЛ по критериям общей и безрецидивной выживаемости сопоставима с традиционной. Общая двухлетняя выживаемость составляла  $80,4 \pm 8,7\%$  в основной группе и  $91,6 \pm 3,7\%$  в контрольной (log-rank test  $p > 0,5$ ). Двухлетняя безрецидивная выживаемость (в легком) равнялась,  $53,6 \pm 8,6\%$  и  $66,9 \pm 8,4\%$ , соответственно (log-rank test  $p > 0,5$ ).

## **Практические рекомендации**

При выполнении ИХПЛ мелфаланом с целью снижения вероятности развития тяжелых, клинически значимых форм постперфузионного отека легкого рекомендуется рассчитывать индивидуальную дозу препарата по данным КТ-денситометрии с контрастным усилением.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амиралиев А.М. Лечение больных с метастазами рака почки в лёгких. Дисс. канд. мед. наук. – М.:, 2011.
2. Атанасян Л.А., Рыбакова Н.И., Поддубный Б.К. Метастатические опухоли легких. - М., 1977. – 182 с.
3. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. - М.: Медицина, 1984. – 205 с.
4. Гиппи М.А. Патофизиология лёгких. – Спб.: Невский диалект. – 1999. – 344 с.
5. Калинин П.С., Левченко Е.В., Мамонтов О.Ю., Мищенко А.В., Сенчик К.Ю., Ван Тин, Чжан Вэнь, Шевкунов Л.Н. Патент № 2654417 «Способ расчёта дозы противоопухолевого препарата при выполнении нормотермической изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией»
6. Калинин, П. С.; Левченко, Е. В.; Сенчик, К. Ю.; Мищенко, А. В. Изолированная химиоперфузия легкого в лечении его метастатического поражения // Вопросы онкологии. - 2014. - Т. 60, № 6. - С. 673-678.
7. Калинин, П.С. Клинико-лучевая характеристика постперфузионного отёка лёгкого как осложнения изолированной химиоперфузии лёгкого / П.С. Калинин, Е.В. Левченко, А.В. Мищенко и соавт. // Луч. диагн. и терап. – 2016. – № 3. С. 40-45.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. – М: - 2017. – илл. – 236 с.
9. Левченко Е.В., Тимофеева Е.С., Сенчик К.Ю., Моисеенко В.М., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Дунаевский И.В., Гельфонд В.М. Перфузия изолированного легкого цитостатиками. Первый опыт // Вопр. Онкол. - 2011. - Т. 57, № 4. - С. 533.
10. Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С., Лемехов В.Г. Изолированная химиоперфузия лёгкого по поводу метастазов солидных опухолей // Онкохирургия. – 2012. – Том 4. – С. 46–53.
11. Левченко, Е. В.; Калинин, П. С.; Сенчик, К. Ю.; Мамонтов, О. Ю.; Горохов, Л. В.; Барчук, А. С.; Мищенко, А. В. Непосредственные результаты применения изолированной химиоперфузии легкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения легких // Вопросы онкологии. - 2015. - Т. 61, № 6. - С. 960-964

12. Левченко, Е. В.; Калинин, П. С.; Сенчик, К. Ю.; Вэнь, Чжан; Тин, Ван; Мамонтов, О. Ю.; Михнин, А. Е.; Барчук, А. С.; Лемехов, В. Г.; Мищенко, А. В.; Горохов, Л. В. Отдаленные результаты применения изолированной химиоперфузии легкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения легких // Вопросы онкологии. - 2016. - Т. 62, № 2. - С. 265-271.
13. Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Калинин П.С., Сенчуров У.М., Пунанов Ю.А. Изолированная химиоперфузия легких и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей опухолей костей. Российский журнал детской гематологии и онкологии.-2019.-Т.6.-№1.-С.40-47.
14. Луфт А.В. Клиническое обоснование хирургического лечения внутрилёгочных метастазов. Автореф. дис. канд. мед. наук. – С–Пб., 2001. – 22 с.
15. Малаев С.Г., Полоцкий Б.Е. Метастатические опухоли легких // Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. акад. М.И. Давыдова -М.: 2004. – С. 193–195.
16. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / Под ред. Проф. А.М. Беляева. – Спб. – 2015. – 296 с.
17. Новый справочник химика и технолога . Радиоактивные вещества. Вредные вещества. СПб. Изд. Мир и семья.- 2004г.-1142с. с.46.
18. Паршин В. Д. Результаты хирургического лечения больных с внутрилегочными метастазами: автореф. дисс. канд. мед. наук. – М.: 1990. – 19 с.
19. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Практическая медицина.-2018.-688с.
20. Пикин О.В. Метастатические опухоли лёгких (возможности диагностики и место хирургического метода в лечении). – Дисс. канд. мед. наук. – Москва. – 2006.
21. Прокоп, М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учеб. пособие для системы послевуз. образования врачей: в 2 т.; под ред. Зубарева А.В., Шотемора Ш.Ш. – М.: Медпресс-информ. – 2006. – Т. 2. – 2007. – 710 с.
22. Тимофеева Е.С. Изолированная химиоперфузия легкого в комбинированном лечении метастатического поражения легких дисс. канд.мед.наук 2011г

23. Тимофеева Е.С., Левченко Е.В., Моисеенко В.М. Изолированная перфузия легкого цитостатиками // *Вопр. Онкол.* - 2011. - Т. 57, №2. - С. 147-154.
24. Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – М., 2000. – 557 с.
25. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х, Паршин В.Д., Пикин О.В. Современная идеология хирургического лечения метастатических опухолей легких Хирургия, 2009.-N 9.-С.4-12.
  
26. Airley, R. Cancer Chemotherapy Basic Science to the Clinic / R. Airley // *Practical Approach Book.* – Wiltshire, 2009. – 352 p.
27. de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, Abtin F, Littrup P, Deschamps F, Suh R, Aoun HD, Callstrom M. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients--Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol.* 2015 Oct;10(10):1468-74.
28. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Saeter G, Donati D, Longhi A, Manfrini M, Bertoni F, Rimondini S, Monti C, Forni C. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep.* 2000 Mar-Apr;7(2):339-46.
29. Blackmon SH, Shah N, Roth JA, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(3):877-84.
30. Bos PD, Zhang XHF, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, Minn AJ, Van de Vijver M, Gerald W, Foekens JA, Massagué J (2009). Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature*, 459:1005–1009.
31. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov.* 2015 Nov;5(11):1164-1177. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0369. Epub 2015 Sep 26.
32. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Balladelli A, Mercuri M. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer.* 2005 Oct 15;104(8):1721-5.
33. Burkon P, Kazda T, Pospisil P, Slavik M, Kominek L, Selingerova I, Blakaj DM, Prochazka T, Vrzal M, Rehak Z, Slampa P. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study. *Neoplasma.* 2019 Mar 5;66(2):315-325.



34. Burt, M.E. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial / M.E. Burt, D. Liu, A. Abolhoda et al. // *Ann. Thorac. surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1542–1549.
35. Burt BM, Ocejo S, Mery CM, et al. Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg* 2011; Oct 92(4):1202-07.
36. Canter RJ, Qin LX, Downey RJ, et al. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity : a retrospective analysis. *Cancer* 2007; 110(9):2050-60
37. Chao C, Goldberg M. Surgical treatment of metastatic pulmonary soft-tissue sarcoma. *Oncology (Williston Park)* 2000; Jun14(6):835-41.
38. Chambers A.F., Groom A.C., and MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites // *Nat. Rev. Cancer.* - 2002. - Vol. 2. - P. 563 -572.
39. Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Significance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun;35(6):660-5. doi: 10.1016/j.ejso.2008.07.015.
40. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, Bucciarelli PR, Tan KS, D'Angelo SP, Bains MS, Bott M, Huang J, Park BJ, Rusch VW, Adusumilli PS, Tap WD, Singer S, Jones DR Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma.*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(1):319. Epub 2017 Mar 21.
41. Creech O JR, Krementz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg.* 1958 Oct; 148(4): 616–632
42. Demmy TL, Wagner-Mann C, Allen A. Isolated lung chemotherapeutic infusions for treatment of pulmonary metastases: a pilot study. *J Biomed Sci.* 2002 Jul-Aug;9(4):334-8.
43. Den Hengst WA, Hendriks JM, Van Hoof T, et al. Selective pulmonary artery perfusion with melphalan is equal to isolated lung perfusion but superior to intravenous melphalan for the treatment of sarcoma lung metastases in a rodent model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:341–347; discussion 347
44. Den Hengst WA, Hendriks JM, Balduyck B, Rodrigus I, Vermorken JB, Lardon F, Versteegh MI, Braun J, Gelderblom H, Schramel FM, Van Boven WJ, Van Putte BP, Birim Ö, Maat AP, Van Schil PE. Phase II multicenter clinical trial of pulmonary metastasectomy and isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable lung metastases. *J Thorac Oncol.* 2014 Oct;9(10):1547-53.

45. Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2):940-5.
46. Diemel KD, Klippe HJ, Branseheid D. Pulmonary metastasectomy for osteosarcoma: is it justified? *Recent Results Cancer Res.* 2009;179:183-208. Review. PubMed PMID: 19230541.
47. Downey RJ. Surgical treatment of pulmonary metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 1999;8(2):341-7.
48. Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy *Thorac Surg Clin* 26 (2016) 7–12
49. Ferlay J, Torre LA, Bray F, Siegel RL, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262. Epub 2015 Feb 4. PubMed PMID: 25651787.
50. Fonck M, Perez JT, Catena V, Becouarn Y, Cany L, Brudieux E, Vayre L, Texereau P, Le Brun-Ly V, Verger V, Brouste V, Bechade D, Buy X, Palussière J. Pulmonary Thermal Ablation Enables Long Chemotherapy-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018 Nov;41(11):1727-1734.
51. Gao D, Mittal V, Ban Y, Lourenco AR, Yomtoubian S, Lee S. Metastatic tumor cells – genotypes and phenotypes. *Front Biol (Beijing).* 2018 Aug; 13(4): 277–286).
52. Grootenboers MJ, Schramel FM, van Boven WJ, van Putte BP, Hendriks JM, Van Schil PE. Re-evaluation of toxicity and long-term follow-up of isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable pulmonary metastases: a phase I and extension trial. *Ann Thorac Surg.* 2007 Mar;83(3):1235-6. PubMed PMID:17307516.
53. Grootenboers MJ, Schramel FM, Hendriks JM, Van Boven WJ, Van Schil PE, Van Putte BP. Selective pulmonary artery perfusion: a novel method for the treatment of pulmonary malignancies. *Acta Chir Belg.* 2007 Jul-Aug;107(4):361-7.
54. Grootenboers MJ, Hendriks JM, van Boven WJ, Knibbe CA, van Putte B, Stockman B, De Bruijn E, Vermorken JB, Van Schil PE, Schramel FM. Pharmacokinetics of isolated lung perfusion with melphalan for resectable pulmonary metastases, a phase I and extension trial. *J Surg Oncol.* 2007 Dec 1;96(7):583-9.

55. Grootenboers MJ, Schramela FM, van Boven WJ, Jeroen M.H. Hendriks JM, Paul E.Y. van Schil P, Peter E.J. De Wit P, Pasterkamp G, Folkerts G, Bart P. van Putte BP. Selective pulmonary artery perfusion followed by blood flow occlusion: New challenge for the treatment of pulmonary malignancies. *Lung Cancer* 63 (2009) 400–404
56. Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Abe Y, Ito M, Fuse M, Shinohara D, Nagaoka T, Kobiki T Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating. *Radiother Oncol.* 2002;63(2):159-63.
57. Hendriks JM, Grootenboers MJ, Schramel FM, van Boven WJ, Stockman B, Seldenrijk CA, ten Broecke P, Knibbe CA, Slee P, De Bruijn E, Vlaeminck R, Heeren J, Vermorken JB, van Putte B, Romijn S, Van Marck E, Van Schil PE. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial. *Ann Thorac Surg.* 2004 Dec;78(6):1919-26.
58. Hendriks JM, Romijn S, van Putte BP, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases.//*Acta Chir Belg.*- 2001;101(6):267-72.
59. Hiyoshi Y, Miyamoto Y, Kiyozumi Y, Sawayama H, Eto K, Nagai Y, Iwatsuki M, Iwagami S, Baba Y, Yoshida N, Kawanaka K, Yamashita Y, Baba H. CT-guided percutaneous radiofrequency ablation for lung metastases from colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2019 Mar;24(3):288-295.
60. Hof H, Hoess A, Oetzel D, Debus J, Herfarth K Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(12):673.
61. Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006 *J Thorac Oncol.* 2011;6(10):1733-39.
62. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Grau C, Aage Engelholm S, Von der Maase H Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006;45(7):823-42.
63. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, Richards WG, Bueno R, Swanson SJ, Mentzer SJ, Davis BD, Allred EN, Sugarbaker DJ Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(4):657
64. Johnston MR, Minchen RF, Dawson CA. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Aug;110(2):368-73. PubMed PMID: 7637354.

65. Kakiuchi S., Daigo Y., Tsunoda T. et al. Genome-Wide Analysis of Organ- Preferential Metastasis of Human Small Cell Lung Cancer in Mice // *Mol. Cancer Res.* - 2003. - Vol. 1(7). - P. 485-499.
66. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jürgens H, Gadner H, Bielack SS; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):2011-8.
67. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, Nishimura K, Kodama K. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Feb;39(2):167-72. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.05.021
68. Kawashima A, Nakayama M, Oka D, Sato M, Hatano K, Mukai M, Nagahara A, Nakai Y, Takayama H, Inoue M, Shiono H, Nishimura K, Okumura M, Nonomura N. Pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: a single-institution experience. *Int J Clin Oncol.* 2011 Dec;16(6):660-5.
69. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K, Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes *Int J Clin Oncol.* 2005;10(2):81-89.
70. Kurilova I, Gonzalez-Aguirre A, Beets-Tan RG, Erinjeri J, Petre EN, Gonen M, Bains M, Kemeny NE, Solomon SB, Sofocleous CT. Microwave Ablation in the Management of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018 Oct;41(10):1530-1544. doi: 10.1007/s00270-018-2000-6. Epub 2018 May 29.
71. Li W, Zhang S. Survival of patients with primary osteosarcoma and lung metastases. *J BUON.* 2018 Sep-Oct;23(5):1500-1504.
72. Liu Y, Cao X Organotropic metastasis: role of tumor exosomes/ *Cell Research* (2016) 26:149-150. doi:10.1038/cr.2015.153; published online 25 December 2015
73. Lung metastases and isolated lung perfusion / Ed. by Van Schil P. New York: Nova Science Publishers, 2005. – 243 pp.
74. Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer.* 2016 Sep;16(9):553-65. doi: 10.1038/nrc.2016.66. Epub 2016 Jul 22.

75. Maru Y. Premetastatic milieu explained by TLR4 agonist-mediated homeostatic inflammation. *Cell Mol Immunol.* 2010 Mar; 7(2):94-99
76. Maru Y. The lung metastatic niche. *J Mol Med (Berl)*, 2015 Nov;93(11):1185-92.
77. McCormack P, Ginsberg RJ. Current management of colorectal metastases to lung. *Chest Surg Clin N Am.* 1998 Feb;8(1):119-26.
78. Minchin R.F., Johnston M.R., Aiken M.A., Boyd M.R. Pharmacokinetics of doxorubicin in isolated lung of dogs and humans perfused in vivo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1984. - Vol. 229. - P. 193-198.
79. Milano MT, Katz AW, Schell MC, Philip A, Okunieff P Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(5):1516-21.
80. Milano MT, Philip A, Okunieff P Analysis of patients with oligometastases undergoing two or more curative-intent stereotactic radiotherapy courses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):832-37.
81. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, Viale A, Olshen AB, Gerald WL, Massagué J ( 2005). Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*, 436:518–524.
82. Monteiro A, Arce N, Bernardo J, Eugénio L, Antunes MJ Surgical resection of lung metastases from epithelial tumors. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):431-8.
83. Muller A., Homey B., Soto, H. et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis // *Nature.* - 2001. - Vol. 410. - P. 50-56.
84. Murray J.F., Nadel J.A. *Textbook of respiratory medicine* // Philadelphia, PA: Saunders. – 2000. – P. 2562.
85. Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp MM, Blackstone EH Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):996-1005.
86. Nataraj V, Rastogi S, Khan SA, Sharma MC, Agarwala S, Vishnubhatla S, Bakhshi S. Prognosticating metastatic osteosarcoma treated with uniform chemotherapy protocol without high dose methotrexate and delayed metastasectomy: a single center experience of 102 patients. *Clin Transl Oncol.* 2016 Sep;18(9):937-44. doi: 10.1007/s12094-015-1467-8. Epub 2016 Jan 7.

87. Nicolson G. L. Paracrine and autocrine growth mechanisms in tumor metastasis to specific sites with particular emphasis on brain and lung metastasis // *Cancer Metastasis Rev.* - 1993. - Vol. 12. - P. 325-343.
88. Onaitis M.W., D'Amico T.A. Modern Management of Pulmonary Metastases // *Thorac. Surg. Clin.* – 2016. – Vol. 26 (1):xi. doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.10.001.
89. Otake S, Goto T. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastasis. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 23;11(2). pii: E133. doi: 10.3390/cancers11020133. Review.
90. Pass H.I., Mew D.J., Kranda K.C. et al. Isolated lung perfusion with tumor necrosis factor for pulmonary metastases // *Ann. Thorac.Surg.* - 1996. - Vol. 61.-P. 1609-1617.
91. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB Jr, Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *International Registry of Lung Metastases J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):37-43.
92. Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H. Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Oct;109(40):645-51. doi: 10.3238/arztebl.2012.0645
93. Phillips JD, Hasson RM. Surgical management of colorectal lung metastases. *J Surg Oncol.* 2019 Apr;119(5):629-635. doi: 10.1002/jso.25425. Epub 2019 Feb 27. Review.
94. Porter GA, Cantor SB, Walsh GL, et al. Cost-effectiveness of pulmonary resection and systemic chemotherapy in the management of metastatic soft tissue sarcoma: a combined analysis from the University of Texas M. D. Anderson and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5):1366-72.
95. Putnam J.B.Jr. New and evolving treatment methods for pulmonary metastases // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2002. - Vol. 14. - P. 49-56.
96. Quiros RM, Scott WJ. Surgical treatment of metastatic disease to the lung. *Semin Oncol* 2008; 35(2):134-46.
97. Ratto GB, Toma S, Civalleri D, Passerone GC, Esposito M, Zaccheo D, Canepa M, Romano P, Palumbo R, De Cian F, Scarano F, Vannozzi M, Spessa E, Fantino G. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Sep;112(3):614-22.
98. Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(3):777-82.

99. Robinson DR, Wu YM, Lonigro RJ, Vats P, Cobain E, Everett J, Cao X, Rabban E, Kumar-Sinha C, Raymond V. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature*, 2017;548: 297–303
100. Rogers JC. Lobectomy in solitary metastasis of the lung. *Proc Inst Med Chic.* 1949 Jun 15;17(15):367.
101. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27(10):1579-84.
102. Salah S, Ardisson F, Gonzalez M, Gervaz P, Riquet M, Watanabe K, Zabaleta J, Al-Rimawi D, Toubasi S, Massad E, Lisi E, Hamed OH. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastasis: pooled analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1844-50. doi: 10.1245/s10434-014-4173-9
103. Schröder C, Fisher S, Pieck AC, Müller A, Jaehde U, Kirchner H, Haverich A, Macchiarini P. Technique and results of hyperthermic (41 degrees C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Jul;22(1):41-6. PubMed PMID: 12103371.
104. Skinner, K.A. Surgical management and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma / K.A. Skinner, M.D. Eilber, E.C. Holmes et al. // *Arch. surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 1065.
105. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, Richards WG, Bueno R, Swanson SJ, Mentzer SJ, Davis BD, Allred EN. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(4):657-64.
106. Schuhan C, Muley T, Dienemann H, Pfannschmidt J. Survival after pulmonary metastasectomy in patients with malignant melanoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Apr;59(3):158-62. doi: 10.1055/s-0030-1250669. Epub 2011 Apr 8.
107. Shiono S, Kawamura M, Sato T, Okumura S, Nakajima J, Yoshino I, Ikeda N, Horio H, Akiyama H, Kobayashi K; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg.* 2009 Sep;88(3):856-60. doi:10.1016
108. Temple LK, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;14(1):35-41.

109. Todd TR. The surgical treatment of pulmonary metastases. *Chest*. 1997;112(4 Suppl):287-9.
110. Tsumura I, Kikkawa N. [A case of bilateral pulmonary metastasis from rectal cancer successfully treated with resection after high-dose 5'-DFUR plus MMC combination chemotherapy].[Article in Japanese] *Gan To Kagaku Ryoho*. 1993 Jan;20(1):145-8.
111. Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, Macbeth F. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax*. 2014 Oct;69(10):946-949. Epub 2014 Jan 9.
112. Van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer* 1996; 77(4):675-82.
113. Van Putte BP, Hendriks JM, Grootenboers M, Van Boven WJ, Schramel F, Van Schil PE. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases. *Thorac Surg Clin*. 2006 May;16(2):185-98, vii. Review. PubMed PMID: 16805207.
114. Van Schil PE, Hendriks JM, van Putte BP, Stockman BA, Lauwers PR, Ten Broecke PW, Grootenboers MJ, Schramel FM. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Mar;33(3):487-96.
115. Vogl TJ, Wetter A, Lindemayr S, Zangos S. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemo-embolization: preliminary experience. *Radiology* 2005;243:917—22.
116. Vogl TJ, Shafinaderi M, Zangos S, Lindemayr S, Vatankhah K. Regional chemotherapy of the lung: transpulmonary chemoembolization in malignant lung tumors. *Semin Intervent Radiol*. 2013 Jun;30(2):176-84.
117. Wang J., Wu N., Cham M.D. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy // *Cardiopulmonary Imaging*. – 2009. - Vol. 193. – P. 1090-1096.
118. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191:184.
119. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Krebs B, Stamatis G. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jul;84(1):203-10. PubMed PMID: 17588413.
120. Wishart DS. Is Cancer a Genetic Disease or a Metabolic Disease? In: *EBioMedicine*. 2015 p. 478–479.
121. Yates LR, Knappskog S, Wedge D, et al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14;32(2):169-



122. Ye X, Fan W, Wang H, Wang J, Wang Z, Gu S, Feng W, Zhuang Y, Liu B, Li X, Li Y, Li C, Xiao Y, Yang P, Yang X, Yang W, Chen J, Zhang R, Lin Z, Meng Z, Hu K, Liu C, Peng Z, Han Y, Jin Y, Lei G, Zhai B, Huang G. Expert consensus workshop report: Guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors (2018 edition). *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):730-744. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_221\_18. Review.
123. Yevich S, Calandri M, Gravel G, Fresneau B, Brugières L, Valteau-Couanet D, Branchereau S, Chardot C, Aerts I, de Baere T, Tselikas L, Deschamps F. Reiterative Radiofrequency Ablation in the Management of Pediatric Patients with Hepatoblastoma Metastases to the Lung, Liver, or Bone. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Jan;42(1):41-47.
124. Younes R.N., Gross. J.L., Taira A.M. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2009. – Vol. 64 (6). – P.535–541.
125. Younes R.N., Fares A.L., Gross J.L. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2012. – Vol. 14 (2). – P.156–161.
126. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, Srinivasan P, Gao J, Chakravarty D, Devlin SM (2017). Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*, 23:703–713.