

П.С. Калинин, Е.В. Левченко, К.Ю. Сенчик, А.В. Мищенко

Изолированная химиоперфузия лёгкого в лечении его метастатического поражения

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В настоящее время в клинической практике, в случае неэффективности консервативных методов лечения, основным методом оказания помощи больным с изолированным метастатическим поражением легких является хирургический. Однако, результаты хирургического лечения не всегда являются удовлетворительными и приблизительно у трети больных после выполненной метастазэктомии из легких развивается рецидив метастатического поражения, что может быть связано с наличием микрометастазов в легочной ткани на момент операции. В таких случаях приходится выполнять повторные операционные вмешательства, отличающиеся повышенным травматизмом и осложненным послеоперационным течением. В связи с этим перспективным является применение изолированной перфузии легкого противоопухолевыми препаратами в сочетании с метастазэктомией.

Ключевые слова: метастатическое поражение лёгких, изолированная химиоперфузия легкого.

Высокий уровень смертности больных в результате прогрессирования в виде метастазирования злокачественных опухолей является одной из важнейших проблемой современной онкологии [7]. При метастазировании злокачественных опухолей наиболее часто поражаемым органом являются лёгкие [5]. По данным аутопсий, внутрилегочные метастазы выявлялись у 20–54% пациентов, имевших внелегочные злокачественные опухоли [10, 33]. Изолированное метастатическое поражение лёгких часто встречается при остеогенной саркоме, раке почки, меланоме, опухолях яичка [5, 7].

По данным литературы, 5-летняя выживаемость пациентов с метастатическим поражением лёгких без лечения составляет не более 5% [22]. В тоже время, метастатические изменения в легочной ткани, при успешном излечении от первичной злокачественной опухоли, могут оставаться последним проявлением заболевания [5].

Первые попытки использования хирургического метода лечения для удаления метастатических очагов из легочной ткани относятся

к концу XIX века. Одна из первых успешных метастазэктомий была выполнена Varney и Churchill в 1939 г. путём проведения лобэктомии пациенту с почечно-клеточной карциномой, после чего пациент прожил более 20 лет без каких-либо признаков рецидива. В настоящее время хирургический метод лечения метастатического поражения лёгких становится неотъемлемым компонентом терапии пациентов, что отражено в многочисленных публикациях [7, 24, 28, 30]. В 1965 г. были разработаны критерии отбора пациентов для хирургического лечения метастатического поражения лёгких: полное излечение первичной опухоли, отсутствие экстрапульмональных метастазов, возможность полного удаления всех метастатических очагов из легочной ткани, а также удовлетворительные функциональные резервы [30].

В настоящее время стало возможным расширение критериев отбора пациентов для выполнения хирургического лечения по поводу метастатического поражения лёгких. Так, считается возможным проводить метастазэктомию из лёгкого пациентам при наличии удалимой первичной опухоли или её рецидива [17], при наличии метастазов колоректального рака в печени одновременно или последовательно с метастатическими изменениями в лёгких [11], а также при неэффективности лекарственной противоопухолевой терапии [7].

Дискутабельным является вопрос о влиянии различных факторов на эффективность метастазэктомии из легочной ткани. Исследователи приводят разные данные о влиянии количества метастазов, одностороннего или билатерального поражения лёгких на результаты лечения [12, 28]. Так, по мнению некоторых авторов, женский пол пациентов и небольшое количество метастазов в лёгких, односторонняя локализация метастазов являются благоприятными прогностическими факторами [20, 31]. По другим данным, возраст, пол больных, локализация метастазов в пределах лёгкого не влияют на отдалённые результаты хирургического лечения внутрилегочных метастазов [1]. Для прогнозирования результатов хирургического лечения внутрилегочных метастазов важным критерием является безметастатический период (Free

Disease Interval (FDI)), который отражает время между излечением первичной опухоли и появлением метастазов в лёгких. Короткий безметастатический период является неблагоприятным прогностическим фактором при хирургическом лечении [7, 21, 29].

Результаты хирургического лечения пациентов с метастатическими изменениями в лёгких не всегда являются удовлетворительными. В зависимости от локализации первичной опухоли 5-летняя выживаемость составляет не более 40% [24]. Важным недостатком хирургического лечения изолированного метастатического поражения лёгких является невозможность воздействовать на микрометастазы в легочной ткани, что приводит к рецидиву метастатического поражения лёгких более чем у трети оперированных пациентов [32].

До 60-х годов прошлого века хирургический метод являлся единственной возможностью лечения пациентов с единичными метастазами в лёгких. Тем не менее, разработка и внедрение в практику современных противоопухолевых препаратов различного механизма действия позволяет оказывать эффективную терапию пациентам с метастатическим поражением лёгких. Так, высокоэффективной стратегией при метастазировании опухолей яичка, хорионэпителиомы, остеогенной саркомы и рака молочной железы является применение системной химиотерапии [7].

Одной из причин невысокого уровня выживаемости пациентов после хирургической резекции легочных метастазов в сочетании с системной химиотерапией может быть неспособность достижения эффективных концентраций противоопухолевого препарата в лёгких [15].

В связи с этим, одним из перспективных путей улучшения результатов лечения пациентов с изолированным метастатическим поражением лёгких считается сочетание циторедуктивной операции и изолированной перфузии органа противоопухолевым препаратом в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении [4].

Изолированная химиоперфузия лёгкого (ИХПЛ) представляет собой хирургическую процедуру, в процессе которой происходит выключение всего лёгкого из кровообращения и перфузия его раствором, содержащим высокие концентрации противоопухолевого препарата, что позволяет осуществить доставку высоких доз противоопухолевых препаратов в лёгкое, избегая при этом системного действия препарата [4].

Впервые методика изолированной химиоперфузии лёгких у человека была применена в 1958 г. О. Creech и соавт. при лечении семи

больных с карциномой лёгкого. Выполнялась одномоментная билатеральная перфузия, используя два аппарата искусственного кровообращения для большого и малого круга кровообращения [9]. Данный способ перфузии не получил широкого применения из-за сложности и травматичности вмешательства.

Метод изолированной перфузии одного лёгкого с использованием одного аппарата искусственного кровообращения, подключенного через полости сердца, был предложен в начале 70-х годов прошлого столетия Н. Pierpont, В. Blades и J. Jacobs [18, 25].

В 1984 г. R.F. Minchin и соавт. выполнили ИХПЛ доксорубицином в дозе 0,56-0,98 мкг/мл при температуре 25°C в течение 50 мин для лечения 3 больных с множественными нерезектабельными метастазами саркомы. В результате последующего исследования тканей лёгкого и опухоли было определено, что накопление доксорубицина в опухолевой ткани выше по сравнению с легочной [23].

Johnston M.R. и соавт. выполнили ИХПЛ доксорубицином и цисплатином 4 пациентам с метастатическим поражением лёгких саркомой и 4 пациентам с диффузной бронхиоло-альвеолярной карциномой лёгких. Концентрация доксорубицина в перфузионном растворе составила от 1 до 10 мкг/мл, концентрация цисплатина — 14 и 20 мкг/мл. В результате исследования было выявлено, что увеличение концентрации химиопрепарата в перфузионном растворе приводит к возрастанию его концентрации в тканях. В послеоперационном периоде у 2 пациентов возникли осложнения: у одного — пневмония, у другого — явления прогрессирующей дыхательной недостаточности с пневмонией и эмпиемой [19].

Burt M.E. и соавт. проводили поиск максимальной переносимой дозы доксорубицина для выполнения ИХПЛ пациентам с нерезектабельными метастазами саркомы в лёгком. Была выполнена ИХПЛ доксорубицином в дозе 40 мг/м² и менее 7 пациентам, и 80 мг/м² пациенту. Для определения концентрации химиопрепарата в ходе операции был выполнен забор крови, ткани лёгкого и опухолевых очагов. В результате исследования было выявлено, что увеличение концентрации доксорубицина в перфузионном растворе приводит к возрастанию его концентрации в ткани опухоли и легочной ткани, при этом легочная ткань накапливает доксорубицин больше, чем опухолевая. После перфузии уровень доксорубицина в общем кровотоке был минимальным или вообще не определялся, что коррелировало с отсутствием системных осложнений. У 7 пациентов, которым ИХПЛ выполнялась доксорубицином в дозе 40 мг/м², в послеоперационном периоде было отмечено значительное снижение

объёма форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха и диффузионной способности. В послеоперационном периоде у пациента, которому было выполнена ИХПЛ доксорубицином в дозе 80 мг/м², определялось отсутствие вентиляции и перфузии в лёгком. На этом основании авторы пришли к заключению, что максимально переносимая доза доксорубицина для перфузии лёгкого составляет 40 мг/м². Медиана выживаемости больных составила 11 месяцев. Полного или частичного регресса метастатических изменений в лёгком после проведения перфузии отмечено не было [8].

G.B. Ratto и соавт. выполняли ИХПЛ вместе с хирургическим удалением метастазов мягкой саркомы из лёгкого. Группа исследователей выполнила ИХПЛ цисплатином в дозе 200 мг/м² в течение 60 минут при температуре 37-37,5°C. После выполнения перфузии лёгкого у всех 30 пациентов проводилось удаление метастатических очагов. У 2 больных через 48 час. после проведения перфузии развился отёк лёгкого, в случае потребовавший проведения респираторной поддержки. Других осложнений зафиксировано не было. При исследовании образцов ткани лёгкого и ткани опухолевых очагов было установлено, что содержание платины в них не отличалось [26].

C. Schröder и соавт. [27] выполняли удаление метастатических очагов саркомы с последующей гипертермической ИХПЛ цисплатином в дозировке 70 мг/м². Пациентам, у которых патологические изменения локализовались только в одной доли лёгкого, выполнялась перфузия только поражённой доли. Химиоперфузия одной доли осуществлялась в течение от 21 до 39 минут, всего лёгкого — 40 минут. Средняя температура раствора составила 41,4±0,3°C. По мнению группы исследователей метастазэктомия должна предшествовать ИХПЛ, так как после перфузии отмечается насыщение легочной ткани жидкостью, что затрудняет пальпаторный поиск метастазов. В послеоперационном периоде у всех пациентов было отмечено развитие постперфузионного отёка лёгкого или его доли [27].

В исследовании J.M.H. Nehdriks и соавт. [16] для лечения 16 пациентов с изолированным метастатическим поражением лёгких было выполнено 23 ИХПЛ мелфаланом с последующей метастазэктомией. По мнению группы исследователей ИХПЛ должна предшествовать метастазэктомии, так как процедура перфузии проводится в условиях гепаринизации и если ИХПЛ осуществляется после метастазэктомии, то существует возможность возникновения кровотечения в местах ушивания лёгочной ткани. Перфузия проводилась в условиях нормо- и гипертермии с каждой дозой мелфалана: 15 мг, 30

мг, 45 мг и 60 мг. Во время перфузии и в послеоперационном периоде определялась минимальная системная концентрация мелфалана. При выполнении рентгенографических исследований в послеоперационном периоде у пациентов были обнаружены различные изменения в лёгких. У 3 пациентов в течение недели после операции сохранялась инфильтрация вокруг мест резекции метастатических очагов. У 1 пациента послеоперационный период осложнился долевой пневмонией. У другого пациента в послеоперационном периоде возникло кровотечение, потребовавшее торакотомии. У 2 пациентов, которым проводилась нормотермическая ИХПЛ мелфаланом в дозировке 60 мг, развился отёк лёгкого. Учитывая возникновение вышеперечисленных осложнений, было установлено, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии лёгкого составляет 60 мг при температуре 37°C и 45 мг при температуре 42°C [16].

Этой же группой исследователей было выполнено дополнительное исследование, направленное на изучение токсичности мелфалана при проведении ИХПЛ в условиях гипертермии. Семи больным было произведено 8 ИХПЛ мелфаланом в дозе от 15 мг до 45 мг при температуре раствора 42°C, с последующей метастазэктомией. У 3 больных после проведения гипертермической ИХПЛ, течение послеоперационного периода осложнилось развитием эмпиемы плевры, рабдомиолизом и послеоперационным кровотечением соответственно. Послеоперационной летальности отмечено не было. В связи с этим, авторами был сделан вывод о нецелесообразности выполнения гипертермической ИХПЛ мелфаланом. По мнению исследователей максимально переносимая доза мелфалана равняется 45 мг при температуре 37°C [16].

В общей сумме, эта группа авторов выполнила 29 ИХПЛ 23-м пациентам. Медиана наблюдения больных составила 62 месяца. Шесть из 23-х пациентов живы, без признаков рецидива. Прогрессирование заболевания выявлено у 16 пациентов, 11 из них умерли. Рецидив метастатических изменений только в лёгких зафиксирован у 9 больных. У 5 пациентов были выявлены экстраторакальные поражения без изменений в лёгких. Только у 1 больного зафиксировано наличие интраторакальных и экстраторакальных метастатических изменений. Также у одного больного локализация рецидива не известна. Один пациент без признаков рецидива скончался от интеркуррентного заболевания. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных составили 54,8±10,6% и 27,5±9,5% соответственно; медиана выживаемости — 84 месяца (от 41 до 128); безрецидивный период — 19 месяцев (от 4 до 34) [13, 14, 32].

Е.В. Левченко с соавт. в сочетании ИХПЛ с метастазэктомией выполнили 37 пациентам 50 нормотермических (37°C) ИХПЛ с мелфаланом в дозе от 30 мг до 50 мг и цисплатином в дозе 135 мг/м², а также 3 гипертермических (42°C) ИХПЛ в дозе 45 мг. Время перфузии составляло 30 мин. Исследователями использована оригинальная методика ИХПЛ с созданием гипероксии в ткани легкого за счет оксигенации перфузируемой смеси и высокочастотной вентиляции выключенного из кровообращения легкого, направленная на предотвращение ишемии бронхов и легочной паренхимы во время перфузии. Для определения концентрации химиопрепарата в ходе операции выполнялся забор крови, ткани лёгкого и опухолевых очагов. При определении концентрации мелфалана и цисплатина в пробах перфузионного раствора было выявлено, что концентрация противоопухолевых препаратов во время ИХПЛ в перфузионном растворе уменьшалась. В системный кровоток попало не более 2 % от дозы препарата, использованного для ИХПЛ. Различий в накоплении цисплатина и мелфалана тканью опухоли и неизменённой лёгочной тканью выявлено не было. После проведения гипертермической ИХПЛ у всех 3 больных в раннем послеоперационном периоде возник постперфузионный отёк лёгкого. После выполнения нормотермической ИХПЛ у 7 пациентов возник постперфузионный отёк лёгких, у 1 пациента — пневмония, у 1 пациента — хилоторакс. Одному пациенту была выполнена срочная реторакотомия по поводу внутриплеврального кровотечения. В послеоперационном периоде наблюдали токсические проявления II–IV степени тошноты у 4 пациентов, рвоты у 4 пациентов, мерцательной аритмии у 2 пациентов. Медиана наблюдения больных составила 12 месяцев (от 4-х до 55 месяцев). Одногодичная безрецидивная выживаемость пациентов после ИХПЛ составила 68%, 3-х и 4-летняя — 54%. Общая пострецидивная выживаемость больных в течение первого года после операции составила 86%, 4-летняя — 66%. Было установлено, что значимыми факторами, влияющими на общую пострецидивную выживаемость пациентов, являются возраст, двусторонняя или односторонняя локализация метастазов, эпителиальная или неэпителиальная гистологическая структура опухоли [4].

Частым осложнением ИХПЛ со стороны дыхательной системы, возникающим у пациентов, является возникновение отёка лёгкого, как во время проведения ИХПЛ [4], так и в послеоперационном периоде [16, 26, 27]. Недостаточно изученным представляется патогенетические механизмы возникновения постперфузионного отёка лёгкого.

Отёк лёгкого определяется как патологическое состояние, возникающее в результате неспособности физиологических компенсаторных механизмов, поддерживающих баланс между количеством жидкости, поступающей в лёгкое и покидающей его. В том случае, если жидкость фильтруется через легочное микроциркуляторное русло быстрее, чем удаляется лимфатической системой, то происходит накопление жидкости в интерстициальных пространствах лёгких вокруг бронховаскулярных пучков и под плеврой (интерстициальный отёк лёгкого) [3]. КТ картина интерстициального отёка лёгкого характеризуется изменением интерстициальных структур в направлении корня лёгкого: утолщением межацинных и междольковых перегородок стенок артерий и бронхов, уплотнением и увеличением объёма прикорневой клетчатки, что на аксиальных срезах проявляется равномерным утолщением междольковых перегородок, наличием центрилобулярных очагов, перибронхиальных и периваскулярных муфт. На обзорных рентгенограммах лёгких при интерстициальном отёке лёгких определяются линии Керли [6].

В том случае, если большое количество жидкости входит в легочный интерстиций быстро, то она проникает в воздушные пространства и заполняет альвеолы (альвеолярный отёк) [3]. КТ картина альвеолярного отёка лёгкого характеризуется появлением участков безвоздушной легочной ткани различной формы и размеров, от очагов и небольших инфильтратов с нечеткими контурами до уплотнения значительной части лёгкого [6].

Таким образом, отёк лёгкого развивается в тех случаях, если повышается скорость фильтрации жидкости через микрососудистый эндотелий за счет повышения любого из четырёх давлений: микроваскулярного гидростатического давления, гидростатического давления в интерстициальном пространстве, микроваскулярного онкотического давления, онкотического давления в интерстициальном пространстве [3].

Тем не менее, существующие исследования не могут объяснить тот факт, что постперфузионный отёк лёгкого развивается не у всех пациентов, подвергшихся ИХПЛ.

Предполагается, что вследствие повреждения эпителия лёгочных капилляров большими дозами химиопрепаратов, увеличивается проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, в результате чего в лёгочную ткань проникает экссудат с высоким содержанием белков и форменных элементов крови [6].

По другим данным, патофизиологической основой развития постперфузионного отёка лёгкого может являться повышение давления в лёгочной артерии выше 25–30 мм.рт.ст в процессе ИХПЛ.

Повышенное давление в лёгочной артерии является причиной возрастания гидростатического давления в микрососудах лёгкого, что приводит к быстрой фильтрации жидкости в интерстициальные пространства лёгких и, в конечном итоге, гидростатическому отёку лёгкого [4].

Низкое онкотическое давление перфузионного раствора, способствующее движению жидкости в интерстициальное пространство, а также пережатие нижней лёгочной связки и бифуркационных лимфатических узлов на время проведения ИХПЛ, затрудняющее отток по лимфатическим сосудам, также способствуют возникновению постперфузионного отёка лёгкого [4].

Исходя из литературных данных, возникновение постперфузионного отёка не у всех пациентов, перенёсших ИХПЛ, наиболее вероятно, может быть объяснено различиями в состоянии физиологических компенсаторных механизмов, уменьшающих или предотвращающих накопление отёчной жидкости [3].

Таким образом, в литературе имеется лишь небольшое число публикаций по применению ИХПЛ у больных с изолированным метастатическим поражением лёгких, большая часть из которых посвящена лечению нерезектабельных форм поражения лёгких и направлена на изучение возможности применения различных противоопухолевых препаратов в условиях нормо- и гипертермии. Другая часть исследований направлена на поиск максимальной переносимой дозы противоопухолевых препаратов. В настоящее время в литературе представлены лишь единичные статьи, направленные на оценку и прогнозирование непосредственных и отдалённых результатов ИХПЛ.

Из анализа литературных данных следует, что наиболее значимыми критериями прогноза эффективности ИХПЛ при изолированном метастатическом поражении лёгких являются сочетание ИХПЛ с метастазэктомией, возраст пациента, локализация метастазов (односторонняя или двусторонняя), гистологическое строение опухоли (эпителиальная или неэпителиальная).

Наиболее эффективной, безопасной и легко воспроизводимой методикой ИХПЛ представляется методика, предложенная Е.В. Левченко и соавт., преимущества которой заключаются в применении дополнительного противоопухолевого фактора — гипероксии, а также в профилактике ишемии бронхов и лёгочной паренхимы во время ИХПЛ.

Наиболее частыми осложнениями ИХПЛ, связанными непосредственно с процедурой химиоперфузии, а также возникшими из-за применения противоопухолевых препаратов, являются отёк лёгкого, тошнота, рвота, анемия, пневмония, кровотечение, хилоторакс.

По результатам анализа литературных данных, механизм возникновения, а также факторы риска развития осложнений ИХПЛ представляются изученными недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айтаков З.Н. Метастатические опухоли лёгких и их хирургическое лечение // Грудная хирургия. — 1984. — № 4. — С. 83-85.
2. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. — М.: Медицина. — 1984. — 205 с.
3. Гиппи М.А. Патофизиология лёгких. — Спб.: Невский диалект. — 1999. — 344 с.
4. Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С., Лемехов В.Г. Изолированная химиоперфузия лёгкого по поводу метастазов солидных опухолей // Онкохирургия. — 2012. — Т. 4. — С. 46-53.
5. Малаев С.Г., Полоцкий Б.Е. Метастатические опухоли лёгких // Энциклопедия клинической онкологии. — 2004. — С. 193-195.
6. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: Элби-СПб, 2003. — 359 с.
7. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пинкин О.В., Паршин В.Д. Метастатические опухоли лёгких. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2009. — 160 с.
8. Burt M.E., Liu D., Abolhoda A. et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 69. — P. 1542-1549.
9. Creech O., Krementz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit // Ann. Surg. — 1958. — Vol. 148. — P. 616-632.
10. Crow J., Slavin G., Kreel L. Pulmonary metastases: a pathologic and radiologic study // Cancer (Phila). — 1981. — Vol. 47. — P. 2592 — 2602.
11. Elias D., Sideris L., Pocard M. et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. // Ann. Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 11. — P. 274-280.
12. Girard P., Ducreux M., Baldeyrou P. et al. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analyses of prognostic factors // J. clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 2047 — 2053.
13. Grootenboers M.J., Schramel F.M., van Boven W.J. et al. Re-evaluation of toxicity and long-term follow-up of isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable pulmonary metastases: phase I and extensional trial // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 83. — P. 1235-1236.
14. Grootenboers M.J., Heeren J., van Putte B.P. et al. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases, a review and work in progress // Perfusion. — 2006. — Vol. 21. — P. 267-276.
15. Hendriks, J. M., B. P. Van Putte, M. Grootenboers, W. J. Van Boven, F. Schramel & P. E. Van Schil: Isolated lung perfusion for pulmonary metastases // Thorac Surg Clin. — 2006. — Vol. 16. — P. 185-98
16. Hendriks J.M.H., Grootenboers M.J., Schramel F.M. et al. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial. // Ann. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 78. — P. 1919-1926.

17. Hertley J.E., Lopez R.A., Paty P.B. et al. Resection of locally recurrent colorectal cancer in the presence of distant metastases can it be justified? // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 227-233.
18. Jacobs J.K., Flexner J.M., Scott H.W. Selective isolated perfusion of the right or left lung // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1961. — Vol. 42. — P. 546-552.
19. Johnston M.R., Minchin R.F., Dawson C.A. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1995. — Vol. 110. — P. 368-373.
20. Kamiyoshihara M, Igai H at al. Lung metastasectomy for postoperative colorectal cancer in patients with a history of hepatic metastasis // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* — 2014. — Vol. 62. — P. 314-320.
21. Kobayashi N, Kohno T. Pulmonary Metastasectomy Secondary to Esophageal Carcinoma: Long-Term Survival and Prognostic Factors // *Annals of Surgical Oncology.* — 2014. — Vol. 21. — P. 365-369.
22. Koga R., Yamamoto J., Saiura A. et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: four-favourable prognostic factors // *Jpn. J Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 36 (5). — P. 643-648.
23. 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.
24. Pastorino U., Buyse M., Friedel G. et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International 171 Registry of Lung Metastases // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 133. — P. 37-49.
25. Pierpont H., Blades B. Lung perfusion with chemotherapeutic agents. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1960. — Vol. 39. — P. 159-165.
26. Ratto G.B., Toma S., Civalieri D. et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1996. — Vol. 112. — P. 614-622.
27. Schroder C, Fisher S., Pieck A.C. et al. Technique and results of hyperthermic isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 22. — P. 41-46.
28. Stewart J.R., Carey J.A., Merrill W.H. et al. Twenty years' experience with pulmonary metastasectomy // *Amer. Surg.* — 1992. — Vol. 58. — P. 100-103.
29. Takakura, Y. Miyata, M. Okajima, M. Okada. et al. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer // *Colorectal Dis.* — 10. — Vol. 12. — P. 68-75.
30. Thomford N.R., Woolner L.B., Clagett O.T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1965. — Vol. 49. — P. 357-363.
31. Toussi MS, Bagheri R, Dayani M, Anvari K, Sheibani S. Pulmonary metastasectomy and repeat metastasectomy for soft-tissue sarcoma // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2013. — 21. — P. 437-442.
32. Van Schil P.E., Hendriks J.M., Van Putte B.P. et al. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2008. — Vol. 33. — P. 487-496.
33. Willis R.A. The spread of tumors of the human body 3-rd ed. — London, Butterworth. — 1973. — 170 p.

Поступила в редакцию 30.10. 2014 г.

*P.S.Kalinin, E.V.Levchenko, K.Yu.Senchik,
A.V.Mishchenko*

Isolated chemoperfusion of the lung in treatment for its metastatic lesion

N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

At present in clinical practice, in the case of failure of conservative methods of treatment, the primary method of care for patients with isolated metastatic lung lesions is surgical. However, the results of surgical treatment are not always satisfactory and approximately in one third of patients after metastasectomy from the lungs recurrent metastatic lesion develops, which may be due to the presence of micrometastases in lung tissue at the time of surgery. In such cases it is necessary to carry out repeated surgical intervention that are accompanied by injuries and complicated postoperative course. In connection with this, the promising application is isolated perfusion of the lung by antitumor drugs in combination with metastasectomy.

Key words: metastatic lesion of lungs, isolated chemoperfusion of the lung