

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-127-135

# Метастатическое поражение легких при остеосаркоме

И.В. Жилкин, Д.Г. Ахаладзе, Д.В. Литвинов, Н.Г. Ускова,  
М.В. Тихонова, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Остеосаркома относится к наиболее часто встречающимся злокачественным опухолям костей у детей и подростков. До начала применения полихимиотерапии смертность при метастатической болезни при остеосаркоме составляла более 90%. Несмотря на постоянное развитие протоколов терапии и наблюдения, в процессе лечения у 30–40% пациентов заболевание носит рецидивирующий характер, при этом более чем у 80% из них выявляют метастазы в легких. В данном обзоре рассмотрены проблемы диагностики метастатического поражения легких и современные подходы к методам обнаружения и маркировки метастатических очагов легких малых размеров. Дополнительная опция в лечении метастазов легких, недоступных для выявления и хирургической резекции, – интраоперационная изолированная химиоперфузия легкого. Рассмотрены также хирургические подходы к изолированной перфузии легких.

**Ключевые слова:** остеосаркома, диагностика легочных метастазов, химиоперфузия легких

Жилкин И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 127–135.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-127-135

## Osteosarcoma with lung metastases

I.V. Zhilkin, D.G. Akhaladze, D.V. Litvinov, N.G. Uskova, M.V. Tihonova, N.S. Grachev, A.I. Karachunskiy

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Osteosarcoma is the bone tumor that most commonly affects children and adolescents. Before the introduction of polychemotherapy > 90% of patients with osteosarcoma died from pulmonary metastases. Despite development of new protocols of therapy in 30–40% of patients the disease is recurrent, more than 80% of them detected pulmonary metastasis. In this review we discussed the problems of detection of metastatic lung lesions and current approaches of methods of detection and marking of small sized metastatic lung lesions. An additional option in the treatment of lung metastases is intraoperative isolated lung perfusion, surgical approaches of which were also discussed.

**Key words:** osteosarcoma, diagnosis of pulmonary metastases, isolated lung perfusion

Zhilkin I.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 127–135.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-127-135

Остеосаркома относится к наиболее часто встречающимся злокачественным опухолям костей у детей и подростков [1] и считается пятым по распространенности злокачественным заболеванием в возрасте от 15 до 19 лет [2, 3].

До начала применения химиотерапии, несмотря на радикальную оперативную резекцию первичной опухоли, метастатическая болезнь при остеосаркоме развивалась у 80–90% пациентов. Благодаря использованию адьювантной и неоадьювантной химиотерапии эффективность лечения остеосаркомы без наличия метастазов выросла до 60–70% [4].

По данным ряда авторов, на момент выявления остеосаркомы 15–20% пациентов уже имеют метастазы [5, 6], у 75% из них обнаруживают метастазы в легких [7, 8]. В исследовании EURAMOS 1 поражение легких было обнаружено у 12 и 9% пациентов из группы MAP (цисплатин, доксорубицин, метотрексат) и MAPIE (цисплатин, доксорубицин, метотре-

ксат, ифосфамид, этопозид) соответственно [9]. Несмотря на постоянное развитие протоколов терапии и наблюдения, у 30–40% пациентов в процессе лечения заболевание носит рецидивирующий характер, при этом более чем у 80% из них выявляют метастазы в легких [10, 11]. В рандомизированном исследовании H. Gelderblom при рецидиве заболевания метастазы в легких обнаружили у 54% пациентов [12]. Отдаленные показатели выживаемости после рецидива не превышают 20% [4, 10, 11].

Показатели долгосрочной выживаемости пациентов с легочными метастазами остеосаркомы, перенесших стандартную химиотерапию и хирургическое лечение, находятся в пределах от 10 до 50% [11, 13–16]. Лучшие результаты выживаемости при метастатическом заболевании наблюдались при использовании комбинированного лечения, включающего оперативное удаление основного очага и метастазов, химиотерапию и в некоторых случаях лучевую терапию [11, 17–19].

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 23.09.2019

Принята к печати 28.10.2019

### Контактная информация:

Жилкин Илья Владимирович,  
врач-педиатр, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: izhilkin@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Received 23.09.2019

Accepted 28.10.2019

### Correspondence:

Ilya V. Zhilkin, MD, pediatrician of  
Dmitriy Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology, Immunology  
Ministry of Healthcare of Russian  
Federation.

Address: Russia 117997, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: izhilkin@gmail.com

### Подходы к оценке риска развития рецидива и выбору методов лечения

На сегодняшний день одна из главных задач состоит в улучшении результатов лечения при рецидивирующем течении заболевания и наличии метастазов. Хотя долгосрочный прогноз для пациентов с рецидивирующей остеосаркомой остается неудовлетворительным, был достигнут определенный прогресс в выявлении факторов риска, которые могут быть использованы для стратификации пациентов и адаптации терапии.

Наличие одиночных легочных метастазов у пациентов с первичным легочным рецидивом остеосаркомы ассоциировано с более высоким показателем выживаемости [20]. К плохим прогностическим факторам, по результатам исследования *B. Kempf-Bielack*, были отнесены: двустороннее поражение легких и наличие поражения плевры [10]. Существенный прогностический фактор – локализация метастазов: у пациентов с метастатическим поражением легких долгосрочная выживаемость без рецидивов составляет 20–30% [13, 17].

Позитивными прогностическими факторами при рецидивирующей остеосаркоме являются более поздний повторный рецидив и единичное поражение. В исследовании *N. Daw* наблюдалась тенденция к корреляции наличия метастаза в легких размером до 1,5 см с длительностью безрецидивного периода. Сроки возникновения первого рецидива не оказывали влияния на показатель выживаемости, но имелась корреляция с длительностью безрецидивного течения заболевания после оперативного удаления метастаза. Общий уровень 10-летней выживаемости и безрецидивного течения составил 53 и 33% соответственно. В этом исследовании при первом рецидиве и одном легочном метастазе также не обнаружено зависимости результатов лечения от проведения химиотерапии [21].

По данным ряда исследований, хирургическое лечение с удалением всех легочных метастазов – существенный фактор улучшения выживаемости у пациентов с метастазирующей остеосаркомой [7, 13, 17, 22–27]. Рандомизированное исследование *H. Gelderblom*, включившее 1067 пациентов с остеосаркомой, подтвердило необходимость удаления максимально возможного количества метастазов легких. Пациенты, подвергшиеся недостаточно радикальной резекции поражения, в большинстве случаев имеют крайне плохой прогноз, тогда как при полном удалении метастазов 5-летняя выживаемость составляет более 30%. Повторные торакотомии для удаления множественных рецидивов у операбельных пациентов часто оправданы и могут улучшить прогноз [10]. Стандартным лечением во всех случаях, когда это возможно, считается

хирургическая резекция легочных метастазов [28–30].

При хирургическом удалении легочных метастазов предпочтительна торакотомия с клиновидной резекцией. Срединная стернотомия не позволяет в полном объеме выявить метастазы из-за ограничения доступа к задним отделам легких. По данным *I. Fernandez-Pineda*, минимально инвазивный подход к удалению метастазов легких с помощью торакоскопии может быть применен у пациентов с одним метастазом, по данным компьютерной томографии (КТ), в связи с тем, что дополнительные метастазы в противоположном легком в такой ситуации обнаруживаются редко [31].

В настоящее время действуют утвержденные протоколы терапии первой линии, но не существует стандартов терапии второй линии для пациентов с рецидивом остеосаркомы, в первую очередь, это связано с отрицательными результатами новых подходов лечения [4, 13, 17, 32, 33].

Широко обсуждается возможность применения химиотерапии у пациентов с изолированным легочным метастазом остеосаркомы. В исследовании *D.S. Hawkins* после оперативного удаления метастазов выживаемость была выше без применения химиотерапии (47 и 13%) [20]. Исключительно хирургический подход в лечении метастазов аргументируется предотвращением потенциальных токсичных эффектов химиотерапии. Более высокий уровень выживаемости пациентов, получающих только хирургическое лечение, вероятно, может быть связан с использованием химиотерапии у пациентов с не полностью резецированными метастазами. Так, в исследовании *S. Ferrari* у пациентов с неполной резекцией метастазов было продемонстрировано положительное влияние химиотерапии второй линии на выживаемость после рецидива по сравнению с группой пациентов после радикальной хирургической операции в сочетании с химиотерапией первой линии. Выживаемость была выше у пациентов после хирургического лечения с 1–2 метастазами в легких и безрецидивным течением более 2 лет [34]. По результатам исследования COSS (*Cooperative Osteosarcoma Study Group*), использование второй линии химиотерапии было ассоциировано с более высоким уровнем общей выживаемости пациентов с рецидивом остеосаркомы, кроме группы с вторичной полной ремиссией (в этой группе вторая линия химиотерапии приводила к увеличению длительности безрецидивного периода, но не снижала общую выживаемость) [10]. В наблюдениях *B.D. Crompton* не было получено данных о повышении выживаемости при использовании химиотерапии при сравнении с группой пациентов, которым была проведена только хирургическая

резекция метастазов [35]. Применение химиотерапии в группе 110 пациентов с остеосаркомой при первом рецидиве не было связано с изменением выживаемости после рецидива [36]. Схожие результаты получены в группе пациентов с рецидивом, возникшим в сроки более года с момента постановки диагноза [21]. Для подавления предполагаемых остаточных злокачественных клеток после хирургического лечения некоторые исследователи предлагают использование стандартной, высокодозной химиотерапии, а также лучевой терапии [37].

Таким образом, эффективность использования тех или иных подходов к лечению пациентов с легочными метастазами остеосаркомы остается неопределенной, но большинство исследователей рекомендует максимально возможную резекцию легочных поражений.

### Диагностика легочных метастазов остеосаркомы

Одна из основных проблем на сегодняшний день – отсутствие точных методов определения наличия метастазов остеосаркомы в легких, позволяющих дифференцировать метастазы с полным ответом на химиотерапию от остаточной жизнеспособной опухоли [38]. В исследовании EURAMOS 1 применяются следующие критерии подтверждения возможного метастатического поражения: наличие как минимум трех очагов поражения размером более 5 мм или одного очага более 1 см [9].

Применение позитронно-эмиссионной томографии помогает в диагностике, но точность этого метода при остеосаркоме ограничена [39, 40] – узлы менее 11 мм в диаметре могут не определяться [41]. Позитронно-эмиссионная томография с использованием F-18-фтордиоксиоглюкозы (ФДГ-ПЭТ) может быть использована для диагностики первичного очага и метастазов остеосаркомы. По данным систематического обзора восьми исследований подтверждено, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ-диагностики легочных метастазов остеосаркомы составляет 98% (95% ДИ 95–99); ПЭТ – 88% (95% ДИ 77–95) [42].

Превосходство спиральной КТ в обнаружении легочных метастазов остеосаркомы подтверждено при сравнении с ФДГ-ПЭТ, поэтому ее редко используют для исключения легочных метастазов. Однако, поскольку специфичность ФДГ-ПЭТ высока, положительный результат при этом исследовании может быть трактован в качестве подтверждения наличия метастаза [40].

Компьютерную томографию считают «золотым стандартом» в диагностике легочных метастазов, но КТ необходима и для оценки реакции метастазов на

проводимую терапию. Лучше всего КТ подходит для оценки состояния грудной клетки при метастатических заболеваниях – это важно для планирования оперативного вмешательства [43, 44]. При КТ количество метастазов в легких можно недооценить или преувеличить, поэтому для подтверждения метастатического поражения в некоторых случаях требуется гистологическое исследование [10]. Согласно рекомендациям Комитета по опухолям костей детской онкологической группы, для выявления метастазов остеосаркомы в легких до оперативного лечения рекомендовано проведение КТ грудной клетки; во время химиотерапии (после четырех циклов) также проводится КТ-исследование грудной клетки; при подозрении на наличие метастазов в легких дополнительно рекомендовано использование однофотонной эмиссионной КТ для создания 3D-изображения и ФДГ-ПЭТ; в отдаленные сроки после химиотерапии рекомендовано проводить КТ грудной клетки каждые 3 мес. в течение двух лет, далее каждые 6 мес. в течение одного года, а затем ежегодно [45].

Пальпация во время открытой торакотомии – финальный метод выявления метастазов, который позволяет сократить количество пропущенных очагов в легких [46]. Из-за невозможности выполнения пальпации проведение процедур минимального доступа и торакоскопической метастазэктомии при резекции легочных метастазов не может быть рекомендованным способом оперативного лечения [47, 48]. Количество интраоперационно выявленных поражений часто намного превышает их количество, определенное по данным КТ до операции; расхождение часто доходит до 30–40%, и риск недооценки возрастает с увеличением количества метастазов [46, 49].

По результатам исследования *M. Kayton*, очаги, описанные по данным КТ как потенциальные метастазы, достаточно часто имеют доброкачественный характер. Так, по данным гистологического заключения, метастазы остеосаркомы были подтверждены в 63,5% случаев, в остальных очагах обнаружены различные ткани: фиброз – 16,1%; внутрилегочный лимфатический узел – 5,8%; нормальная ткань легкого – 4,9%; кровоизлияние – 3,3%; доброкачественная кальцификация – 2,1%; пневмония или абсцесс – 1,8%; гранулема – 0,9% случая [46]. Кальцификация очага может быть признаком доброкачественного заболевания, встречается также при метастазах остеосаркомы [50].

Основная проблема, связанная с выявлением метастазов остеосаркомы в легких, – обнаружение очагов во время оперативного вмешательства. До настоящего времени были предложены и использовались различные методики маркировки и обнаружения метастатических очагов легких малых размеров, среди них:

- методика с использованием *hook-wire system*: чрескожное введение в зону метастаза рентгеноконтрастного материала под контролем КТ и последующее проведение торакоскопического удаления очагов [51–53];
- эндоскопическое ультразвуковое исследование [54, 55];
- маркировка метастаза барием в процессе бронхоскопии [56, 57];
- чрескожное введение красителей в зону метастаза [58, 59], в том числе окрашенного коллагена [60];
- введение в область метастаза масляного рентгеноконтрастного препарата липиодола [61–63], агара [64], бария [65];
- использование стальных спиралей, вводимых в ткань легкого в области метастаза под контролем КТ [66].

К сожалению, все описанные способы маркировки метастазов легких имеют свои ограничения, связанные с неточностью и частыми осложнениями. Так, *hook-wire* методика была запрещена из-за частого развития воздушной эмболии [67–70]; проведение УЗИ требует полного коллабирования легкого, в связи с чем затруднено обнаружение до 40% очагов [55]; окрашивание надо проводить не позднее чем за 3 часа до торакоскопии, но часто оно не дает точных границ очага из-за быстрой диффузии красителя; бронхоскопия с маркировкой барием занимает от 15 до 60 мин для каждого очага; вводимый барий вызывает воспалительные изменения в ткани легкого и затрудняет последующую гистологическую диагностику [57]. Применение маркировки липиодолом с последующей торакоскопической резекцией под контролем флуороскопии также имеет ограничения, связанные с небольшой глубиной введения (до 30 мм) и высокой частотой развития осложнений [63].

Одним из дополнительных инструментов оптимизации процесса поиска метастаза во время операции стали спирали, вводимые в ткань легкого под наведением КТ для окружения очага и последующей резекции. Следует отметить, что целью данного исследования было уменьшение количества торакотомий после неинформативной торакоскопии, но добиться этого удалось лишь в 5 из 15 случаев [66].

### Химиоперфузия легких

Дополнительной опцией в лечении метастазов легких, недоступных для выявления и хирургической резекции, является проведение интраоперационной изолированной химиоперфузии легкого и/или плевры.

Изначально идею применения химиоперфузии легких предложил *O. Creech* в 1958 году для

целевой доставки химиопрепарата – это была попытка локального воздействия на неоперабельные метастазы с целью последующего их удаления [71]. Сегодня главная цель химиоперфузии легких – достижение максимально возможного контроля микрометастазов и улучшение показателя выживаемости пациентов с метастатическим поражением легких [72].

Выключение легкого из кровообращения с перфузией противоопухолевых препаратов может продемонстрировать хорошие клинические результаты благодаря целевой доставке высоких доз химиопрепаратов в ткань легкого, исключая системное токсическое воздействие [73, 74]. В исследовании *Е.В. Левченко* 3-летняя общая выживаемость пациентов с легочными метастазами злокачественных заболеваний костей (67% – с остеогенной саркомой), которым проводили химиоперфузию легких, составляет  $64,4 \pm 9,1\%$  [75, 76]. Изолированную химиоперфузию легких проводили после интраоперационного морфологического подтверждения метастатического поражения легких и только в случае отсутствия метастазов вне легких. Прогрессирование основного заболевания – противопоказание к изолированной химиоперфузии легких. При химиоперфузии используется мелфалан и цисплатин в дозировке, рассчитанной по КТ-волюметрии легкого с учетом планируемого объема резекции (мелфалан –  $0,019 \text{ мг/см}^3$  и цисплатин –  $0,081 \text{ мг/см}^3$  легкого) [77]. Максимальная дозировка мелфалана для проведения химиоперфузии легких была оценена в клиническом исследовании первой фазы у взрослых пациентов с метастатическими поражениями в легких: для перфузии при температуре раствора  $37^\circ\text{C}$  она составила 45 мг [78, 79]. При оценке в отдаленном периоде общая 5-летняя выживаемость – 54,8% [80].

Единственное мультицентровое исследование второй фазы применения мелфалана для изолированной химиоперфузии легких продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность: после 62 процедур у 50 пациентов интраоперационная смертность составила 0%, а общая выживаемость в течение 3 лет – 57% (при колоректальном раке – 62%, при саркоме – 48%). Рецидив метастазов в легком после химиоперфузии наблюдался в 23% случаев. Выживаемость статистически значимо отличалась у пациентов с 1–2 метастазами в одном легком и группы больных с большим количеством метастазов (коэффициент риска – 4,85). В данном исследовании проводили перфузию 45 мг мелфалана в течение 30 мин с последующими 5-минутным промыванием легкого и резецированием метастазов. При двустороннем поражении, выявленном у 12 пациентов, процедуру на втором легком повторяли через 4–6 недель [81].

Наиболее частым осложнением в исследовании *Е.В. Левченко* было развитие постперфузионного интерстициального отека легких – 8 (17,7%) случаев; у 6 пациентов из группы химиоперфузии цисплатином в раннем послеоперационном периоде развилась пневмония. Использование высоких доз цитостатиков при химиоперфузии легкого не оказывало системного воздействия благодаря изолированному кругу перфузии и «отмыванию» перфузированного легкого расчетным количеством физиологического раствора [75].

В большинстве описанных методик изолированной химиоперфузии легких для введения химиопрепарата используется антеградный кровоток: направление циркуляции перфузата следует из легочной артерии в легочные вены. Некоторые исследователи предполагают, что имеет смысл дополнительное использование ретроградного направления циркуляции перфузата для включения в процесс доставки химиопрепарата анастомозов между легочными и бронхиальными венами [82, 83].

Стандартная методика предполагает использование двухпросветной эндотрахеальной трубки; производится переднебоковая или заднебоковая торакотомия с последующей перикардиотомией и визуализацией заднего средостения с временным пережатием системно-легочных коллатералей [78, 84–87]. Для перекрытия кровотока по бронхиальным артериям можно использовать окклюдер, который накладывают вокруг главного бронха [78, 87]. Проводится системная гепаринизация. На легочную артерию и вены накладываются сосудистые зажимы; после наложения кисетных швов в основную легочную артерию или ее ветвь вводят артериальную канюлю, а в верхнюю или нижнюю легочную вену помещается венозная канюля с подключением к экстракорпоральному контуру [78, 84–87]. Используется центрифужный или роликовый насос в сочетании с мембранным оксигенатором и теплообменником. Применяют однократный проход перфузионного раствора или рециркулирующий контур [88]. После проведения целевой экспозиции химиопрепарата контур перфузии промывают нормотермическим физиологическим раствором, удаляют канюли, вводят протамина сульфат [78, 84–87].

Менее распространена экспериментальная методика, направленная на увеличение локальной концентрации препарата, которая заключается в селективной перфузии легочной артерии с использованием баллонного катетера, заведенного чрескожно в левую внутреннюю яремную вену, с последующим позиционированием катетера в левой легочной артерии при торакотомии и пальпаторном контроле. Различная степень заполнения баллона воздухом позволяет регулировать степень

ограничения кровотока, изменяя время экспозиции и концентрацию цитостатиков [89, 90].

Предложена также экспериментальная методика внутрисосудистого введения баллона для перекрытия кровотока по легочной артерии с последующей химиоперфузией. В этом случае катетер с баллоном вводят чрескожно в правую бедренную вену; при достижении легочной артерии под контролем ангиографии баллон заполняется воздухом до полного перекрытия кровоснабжения [78, 91]. Методику видео-ассистированной торакоскопической изолированной химиоперфузии легких с введением перфузата через катетер проработывал *М. Jinbo* на экспериментальных моделях [92].

В нескольких исследованиях продемонстрированы возможные преимущества использования гипертермической химиоперфузии при сравнении с нормотермической, что связано с большей эффективностью химиопрепаратов при более высоких температурах [83, 84, 93, 94].

Помимо вышеуказанных методик, разрабатываются подходы к проведению химиоэмболизации у пациентов с нерезецируемыми метастазами в легких. В небольшом количестве исследований эмболизацию микросферами с митомицином С проводили с использованием катетера, заведенного в легочную артерию через бедренную вену [95, 96]. Эта методика требует дальнейших исследований максимальной допустимой дозировки, эффективности и безопасности.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Современные методы выявления и маркирования легочных метастазов остеогенной саркомы не демонстрируют удовлетворительных результатов. «Золотой стандарт» обнаружения метастазов – проведение КТ; дополнительную информацию в некоторых случаях дает ФДГ–ПЭТ. Учитывая имеющиеся ограничения современных методов диагностики, только пальпаторное выявление метастазов в ткани легкого в процессе оперативного вмешательства с последующим морфологическим исследованием полученного материала может дать наиболее точный ответ о количестве метастазов.

Вопрос разработки эффективных методик маркирования выявленных предполагаемых метастазов остается не менее важным из-за существенных ограничений возможности интраоперационного поиска очагов поражения малого размера.

Химиоперфузию легких можно использовать с хорошими клиническими результатами при выявлении легочных метастазов остеогенной саркомы. Ограничивает применение данного метода отсутствие достоверных данных о безопасности и



эффективности возможных методик проведения этой процедуры, а также отсутствие разработанных рекомендаций по снижению количества послеоперационных осложнений, в первую очередь интерстициального отека и воспалительных изменений легких. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных сроков проведения химиоперфузии легких, выявления наиболее эффективных и безопасных цитостатиков для перфузии ткани легкого, проработки хирургических методик изолированной перфузии, а также путей снижения количества осложнений в раннем послеоперационном периоде.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Zhilkin I.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6922-1077>

**Akhaladze D.G.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

**Litvinov D.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

**Uskova N.G.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

**Tikhonova M.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5679-8961>

**Grachev N.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

**Karachunsky A.I.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

## Литература

- Isakoff M.S., Bielack S.S., Meltzer P., Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol* 2015 Sep 20; 33 (27): 3029–35.
- Stiller C.A., Bielack S.S., Jundt G., Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006 Sep; 42 (13): 2124–35.
- Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*.
- Ritter J., Bielack S.S. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010 Oct; 21 Suppl 7: vii320–325.
- Szendroi M., Pápai Z., Koós R., Illés T. Limb-saving surgery, survival, and prognostic factors for osteosarcoma: the Hungarian experience. *J Surg Oncol* 2000 Feb; 73 (2): 87–94.
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G., Exner G.U., Flege S., Helmke K., et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002 Feb 1; 20 (3): 776–90.
- Kandioler D., Krömer E., Tüchler H., End A., Müller M.R., Wolner E., et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998 Apr; 65 (4): 909–12.
- Meyers P.A., Heller G., Healey J.H., Huvos A., Applewhite A., Sun M., et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993 Mar; 11 (3): 449–53.
- Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., Bernstein M., Jovic G., Krailo M.D., et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2016; 17 (10): 1396–408.
- Kempf-Bielack B., Bielack S.S., Jürgens H., Branscheid D., Berdel W.E., Exner G.U., et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005 Jan 20; 23 (3): 559–68.
- Aljubran A.H., Griffin A., Pintilie M., Blackstein M. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann Oncol* 2009 Jun; 20 (6): 1136–41.
- Gelderblom H., Jinks R.C., Sydes M., Bramwell V.H.C., van Glabbeke M., Grimer R.J., et al. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer* 2011 Apr; 47 (6): 895–902.
- Bacci G., Briccoli A., Ferrari S., Longhi A., Mercuri M., Capanna R., et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer* 2001 Nov; 37 (16): 2030–9.
- Petrilli A.S., de Camargo B., Filho V.O., Bruniera P., Brunetto A.L., Jesus-Garcia R., et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol* 2006 Mar 1; 24(7): 1161–8.
- Kager L., Zoubek A., Pötschger U., Kastner U., Flege S., Kempf-Bielack B., et al. 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.
- Mialou V., Philip T., Kalifa C., Perol D., Gentet J.-C., Marec-Berard P., et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome—the French pediatric experience. *Cancer* 2005 Sep 1; 104 (5): 1100–9.
- Briccoli A., Rocca M., Salone M., Guzzardella G.A., Balladelli A., Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985–2005. *Surg Oncol* 2010 Dec; 19 (4): 193–9.
- Bacci G., Rocca M., Salone M., Balladelli A., Ferrari S., Palmerini E., et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008 Nov 1; 98 (6): 415–20.
- Harris M.B., Cantor A.B., Goorin A.M., Shochat S.J., Ayala A.G., Ferguson W.S., et al. Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated:

- a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1995 Feb; 24 (2): 87–92.
20. Hawkins D.S., Arndt C.A.S. Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer* 2003 Dec 1; 98 (11): 2447–56.
  21. Daw N.C., Chou A.J., Jaffe N., Rao B.N., Billups C.A., Rodriguez-Galindo C., et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer* 2015 Jan 20; 112 (2): 278–82.
  22. Briccoli A., Rocca M., Salone M., Bacci G., Ferrari S., Balladelli A., et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104 (8): 1721–5.
  23. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Branschheid D., Carrle D., Friedel G., Helmke K., et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol* 2009 Feb 1; 27 (4): 557–65.
  24. Temeck B.K., Wexler L.H., Steinberg S.M., McClure L.L., Horowitz M., Pass H.I. Metastectomy for sarcomatous pediatric histologies: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 1995 Jun; 59 (6): 1385–9; discussion 1390.
  25. Iwata S., Yonemoto T., Iizasa T., Niibe Y., Kamoda H., Ishii T. Oligo-Recurrence of Osteosarcoma Patients: Treatment Strategies for Pulmonary Metastases. *Ann Surg Oncol* 2015 Dec; 22 Suppl 3: S1332–8.
  26. Salah S., Fayoumi S., Alibraheem A., Massad E., Abdel Jalil R., Yaser S., et al. The influence of pulmonary metastectomy on survival in osteosarcoma and soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis of survival outcomes, hospitalizations and requirements of home oxygen therapy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013 Aug; 17 (2): 296–302.
  27. Denbo J.W., Zhu L., Srivastava D., Stokes D.C., Srinivasan S., Hudson M.M., et al. Long-term pulmonary function after metastectomy for childhood osteosarcoma: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Am Coll Surg* 2014 Aug; 219 (2): 265–71.
  28. Carter S.R., Grimer R.J., Sneath R.S., Matthews H.R. Results of thoracotomy in osteogenic sarcoma with pulmonary metastases. *Thorax* 1991 Oct; 46 (10): 727–31.
  29. Van Geel A.N., Pastorino U., Jauch K.W., Judson I.R., Van Coevorden F., Buesa J.M., 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: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1996; 77 (4): 675–82.
  30. Harting M.T., Blakely M.L., Jaffe N., Cox C.S., Hayes-Jordan A., Benjamin R.S., et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006 Jan; 41 (1): 194–9.
  31. Fernandez-Pineda I., Daw N.C., McCarrville B., Emanus L.J., Rao B.N., Davidoff A.M., et al. Patients with osteosarcoma with a single pulmonary nodule on computed tomography: a single-institution experience. *J Pediatr Surg* 2012 Jun; 47 (6): 1250–4.
  32. Xiao X., Wang W., Wang Z. The role of chemotherapy for metastatic, relapsed and refractory osteosarcoma. *Paediatr Drugs* 2014 Dec; 16 (6): 503–12.
  33. Yamamoto N., Tsuchiya H. Chemotherapy for osteosarcoma - where does it come from? What is it? Where is it going? *Expert Opin Pharmacother* 2013 Nov; 14 (16): 2183–93.
  34. Ferrari S., Briccoli A., Mercuri M., Bertoni F., Picci P., Tienghi A., et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003 Feb 15; 21 (4): 710–5.
  35. Crompton B.D., Goldsby R.E., Weinberg V.K., Feren R., O'Donnell R.J., Ablin A.R. Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Sep; 47 (3): 255–9.
  36. Leary S.E.S., Wozniak A.W., Billups C.A., Wu J., McPherson V., Neel M.D., et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2013 Jul 15; 119 (14): 2645–53.
  37. Tabone M.D., Kalifa C., Rodary C., Raquin M., Valteau-Couanet D., Lemerle J. Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12 (12): 2614–20.
  38. Seo J.B., Im J.G., Goo J.M., Chung M.J., Kim M.Y. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21 (2): 403–17.
  39. Iagaru A., Chawla S., Menendez L., Conti P.S. 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nuclear Medicine Communications* 2006 Oct; 27 (10): 795.
  40. Franzius C., Daldrup-Link H.E., Sciuk J., Rummeny E.J., Bielack S., Jürgens H., et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001 Apr; 12 (4): 479–86.
  41. Reinhardt M.J., Wiethoelter N., Matties A., Joe A.Y., Strunk H., Jaeger U., et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006; 33 (2): 134–9.
  42. Liu F., Zhang Q., Zhu D., Li Z., Li J., Wang B., et al. Performance of Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose for the Diagnosis, Staging, and Recurrence Assessment of Bone Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015 Sep; 94 (36): e1462.
  43. Ferguson W.S., Goorin A.M. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001; 19 (3): 292–315.
  44. Jeffree G.M., Price C.H., Sissons H.A. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer* 1975 Jul; 32 (1): 87–107.
  45. Meyer J.S., Nadel H.R., Marina N., Womer R.B., Brown K.L.B., Eary J.F., et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Aug; 51 (2): 163–70.
  46. Kayton M.L., Huvos A.G., Casher J., Abramson S.J., Rosen N.S., Wexler L.H., et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number

- of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006 Jan; 41 (1): 200–6; discussion 200–6.
47. McCormack P.M., Bains M.S., Begg C.B., Burt M.E., Downey R.J., Panicek D.M., et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996 Jul; 62 (1): 213–6; discussion 216–7.
  48. Yim A.P., Lin J., Chan A.T., Li C.K., Ho J.K. Video-assisted thoracoscopic wedge resections of pulmonary metastatic osteosarcoma: should it be performed? *Aust N Z J Surg* 1995 Oct; 65 (10): 737–9.
  49. Fuchs J., Seitz G., Handgretinger R., Schäfer J., Warmann S.W. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012 Feb 1; 21 (1): 79–87.
  50. Picci P., Vanel D., Briccoli A., Talle K., Haakenaasen U., Malaguti C., et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol* 2001 Nov; 12 (11): 1601–4.
  51. Wicky S., Dusmet M., Doenz F., Ris H.B., Schnyder P., Portier F. Computed tomography-guided localization of small lung nodules before video-assisted resection: Experience with an efficient hook-wire system. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2002 Aug 1; 124 (2): 401–3.
  52. Dendo S., Kanazawa S., Ando A., Hyodo T., Kouno Y., Yasui K., et al. Preoperative Localization of Small Pulmonary Lesions with a Short Hook Wire and Suture System: Experience with 168 Procedures. *Radiology* 2002 Nov 1; 225 (2): 511–8.
  53. Plunkett M.B., Peterson M.S., Landreneau R.J., Ferson P.F., Posner M.C. Peripheral pulmonary nodules: preoperative percutaneous needle localization with CT guidance. *Radiology* 1992 Oct 1; 185 (1): 274–6.
  54. Sortini D., Feo C.V., Carcoforo P., Carrel-la G., Pozza E., Liboni A., et al. Thoracoscopic Localization Techniques for Patients With Solitary Pulmonary Nodule and History of Malignancy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005 Jan 1; 79 (1): 258–62.
  55. Shennib H., Bret P. Intraoperative transthoracic ultrasonographic localization of occult lung lesions. *The Annals of Thoracic Surgery* 1993 Mar 1; 55 (3): 767–9.
  56. Asano F., Shindoh J., Shigemitsu K., Miya K., Abe T., Horiba M., et al. Ultrathin Bronchoscopic Barium Marking With Virtual Bronchoscopic Navigation for Fluoroscopy-Assisted Thoracoscopic Surgery. *Chest* 2004 Nov 1; 126 (5): 1687–93.
  57. Okumura T., Kondo H., Suzuki K., Asamura H., Kobayashi T., Kaneko M., et al. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic barium marking. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001 Feb 1; 71 (2): 439–42.
  58. Endo M., Kotani Y., Satouchi M., Takada Y., Sakamoto T., Tsubota N., et al. CT Fluoroscopy-Guided Bronchoscopic Dye Marking for Resection of Small Peripheral Pulmonary Nodules. *Chest* 2004 May 1; 125 (5): 1747–52.
  59. Kerrigan D.C., Spence P.A., Crittenden M.D., Tripp M.D. Methylene blue guidance for simplified resection of a lung lesion. *The Annals of Thoracic Surgery* 1992 Jan 1; 53 (1): 163–4.
  60. Nomori H., Horio H. Colored collagen is a long-lasting point marker for small pulmonary nodules in thoracoscopic operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996 Apr 1; 61 (4): 1070–3.
  61. Moon S.-W., Wang Y.-P., Jo K.-H., Kwack M.-S., Kim S.-W., Kwon O.-K., et al. Fluoroscopy-aided thoracoscopic resection of pulmonary nodule localized with contrast media. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999 Nov 1; 68 (5): 1815–20.
  62. Nomori H., Horio H., Naruke T., Suemasu K. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of lung nodules marked with lipiodol. *The Annals of Thoracic Surgery* 2002 Jul 1; 74 (1): 170–3.
  63. Watanabe K., Nomori H., Ohtsuka T., Kaji M., Naruke T., Suemasu K. Usefulness and complications of computed tomography-guided lipiodol marking for fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of small pulmonary nodules: Experience with 174 nodules. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006 Aug 1; 132 (2): 320–4.
  64. Tsuchida M., Yamato Y., Aoki T., Watanabe T., Koizumi N., Emura I., et al. CT-Guided Agar Marking for Localization of Nonpalpable Peripheral Pulmonary Lesions. *Chest* 1999 Jul 1; 116 (1): 139–43.
  65. Iwasaki Y., Nagata K., Yuba T., Hosogi S., Kohno K., Ohsugi S., et al. Fluoroscopy-guided barium marking for localizing small pulmonary lesions before video-assisted thoracic surgery. *Respiratory medicine* 2005; 99 (3): 285–9.
  66. Gaffke G., Stroszczyński C., Rau B., Liebeskind U., Hünerbein M., Bayraktar S., et al. [CT-guided resection of pulmonary metastases]. *Rofo* 2005 Jun; 177 (6): 877–83.
  67. Kamiyoshihara M., Sakata K., Ishikawa S., Morishita Y. Cerebral arterial air embolism following CT-guided lung needle marking: report of a case. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2001; 42 (5): 699.
  68. Horan T.A., Pinheiro P.M., Araújo L.M., Santiago F.F., Rodrigues M.R. Massive gas embolism during pulmonary nodule hook wire localization. *The Annals of thoracic surgery* 2002; 73 (5): 1647–9.
  69. Sakiyama S., Kondo K., Matsuoka H., Yoshida M., Miyoshi T., Yoshida S., et al. Fatal air embolism during computed tomography-guided pulmonary marking with a hook-type marker. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003 Oct 1; 126 (4): 1207–9.
  70. Sato K., Miyauchi K., Shikata F., Murakami T., Yoshioka S., Kawachi K. Arterial air embolism during percutaneous pulmonary marking under computed tomography guidance. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Jul 1; 53 (7): 404–6.
  71. Creech O., Kremenz E., Ryan R., Winblad J. Chemotherapy of Cancer. *Annals of Surgery* 1958 Oct 1; 148 (4): 616–32.
  72. Ranney D.F. Drug targeting to the lungs. *Biochemical Pharmacology* 1986 Apr 1; 35 (7): 1063–9.
  73. Nawata S., Abecasis N., Ross H.M., Abolhoda A., Cheng H., Sachar K.S., et al. Isolated lung perfusion with melphalan for the treatment of metastatic pulmonary sarcoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996 Dec 1; 112 (6): 1542–8.
  74. Hendriks J.M.H., Van Schil P.E.Y. Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases. *Surgical Oncology* 1998 Jul 1; 7 (1): 59–63.
  75. Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю.,



- Калинин П.С. и др. Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/izolirovannaya-himioperfuziya-legkogo-plevry-kak-metod-lecheniya-u-detey-s-rasprostranennymi-formami-solidnyh-opuholey-kostey>
76. Гумбатова Э.Д. Метастатическое поражение легких у детей с солидными опухолями: исторический экскурс. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/izolirovannaya-himioperfuziya-legkogo-plevry-kak-metod-lecheniya-u-detey-s-rasprostranennymi-formami-solidnyh-opuholey-kostey>
  77. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю., Чжан Вэнь, Ван Тин, Мамонтов О.Ю. и др. Обоснование модели расчета индивидуальной дозы цитостатиков с использованием КТ-волюметрии для изолированной химиоперфузии легкого с метастазэктомией. *Вопросы онкологии* 2018; 64 (3): 319–23.
  78. Hendriks J.M.H., Grootenboers M.J.J.H., Schramel F.M.N.H., van Boven W.J., Stockman B., Seldenrijk C.A., et al. Isolated Lung Perfusion With Melphalan for Resectable Lung Metastases: A Phase I Clinical Trial. *The Annals of Thoracic Surgery* 2004 Dec 1; 78 (6): 1919–27.
  79. Grootenboers M.J.J.H., Schramel F.M.N.H., van Boven W.J., van Putte B.P., Hendriks J.M.H., Van Schil P.E.Y. 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. *Annals of Thoracic Surgery* 2007; 83 (3): 1235–6.
  80. Den Hengst W.A., Van Putte B.P., Hendriks J.M.H., Stockman B., van Boven W.-J.P., Weyler J., et al. Long-term survival of a phase I clinical trial of isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2010; 38 (5): 621–7.
  81. den Hengst W.A., Hendriks J.M.H., Balduyck B., Rodrigus I., Vermorken J.B., Lardon F., et al. Phase II Multicenter Clinical Trial of Pulmonary Metastectomy and Isolated Lung Perfusion with Melphalan in Patients with Resectable Lung Metastases. *Journal of Thoracic Oncology* 2014 Oct 1; 9 (10): 1547–53.
  82. Kümmerle A., Krueger T., Dusmet M., Vallet C., Pan Y., Ris H.B., et al. A validated assay for measuring doxorubicin in biological fluids and tissues in an isolated lung perfusion model: matrix effect and heparin interference strongly influence doxorubicin measurements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2003 Oct 15; 33 (3): 475–94.
  83. Schrump D.S., Zhai S., Nguyen D.M., Weiser T.S., Fisher B.A., Terrill R.E., et al. Pharmacokinetics of paclitaxel administered by hyperthermic retrograde isolated lung perfusion techniques. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2002 Apr 1; 123 (4): 686–94.
  84. Schröder C., Fisher S., Pieck A.C., Müller A., Jaehde U., Kirchner H., et al. Technique and results of hyperthermic (41 °C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2002; 22 (1): 41–6.
  85. Burt M.E., Liu D., Abolhoda A., Ross H.M., Kaneda Y., Jara E., et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial. *The Annals of Thoracic Surgery* 2000 May 1; 69 (5): 1542–9.
  86. Ratto G.B., Toma S., Civalleri D., Passerone G.C., Esposito M., Zaccheo D., et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996 Sep 1; 112 (3): 614–22.
  87. Pass H.I., Mew D.J.Y., Kranda K.C., Temeck B.K., Donington J.S., Rosenberg S.A. Isolated lung perfusion with tumor necrosis factor for pulmonary metastases. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996 Jun 1; 61 (6): 1609–17.
  88. Hendriks J.M.H., Van Putte B.P., Grootenboers M., Van Boven W.J., Schramel F., Van Schil P.E.Y. Isolated Lung Perfusion for Pulmonary Metastases. *Thoracic Surgery Clinics* 2006 May 1; 16 (2): 185–98.
  89. Furrer M., Lardinois D., Thormann W., Altermatt H.-J., Betticher D., Triller J., et al. Cytostatic Lung Perfusion by Use of an Endovascular Blood Flow Occlusion Technique. *The Annals of Thoracic Surgery* 1998 Jun 1; 65 (6): 1523–8.
  90. Van Putte B.P., Hendriks J.M., Romijn S., Pauwels B., De Boeck G., Guetens G., et al. Pharmacokinetics after pulmonary artery perfusion with gemcitabine. *The Annals of thoracic surgery* 2003; 76 (4): 1036–40.
  91. Kümmerle A., Krueger T., Dusmet M., Vallet C., Pan Y., Ris H.B., et al. A validated assay for measuring doxorubicin in biological fluids and tissues in an isolated lung perfusion model: matrix effect and heparin interference strongly influence doxorubicin measurements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2003 Oct 15; 33 (3): 475–94.
  92. Jinbo M., Ueda K., Kaneda Y., Sudo M., Li T.-S., Hamano K. Video-assisted transcatheter lung perfusion regional chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Jun 1; 27 (6): 1079–82.
  93. Franke U.F.W., Wittwer T., Kaluza M., Albert M., Becker V., Roskos M., et al. Evaluation of isolated lung perfusion as neoadjuvant therapy of lung metastases using a novel in vivo pig model: II. High-dose cisplatin is well tolerated by the native lung tissue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Oct 1; 26 (4): 800–6.
  94. Franke U.F.W., Wittwer T., Lessel M., Liebing K., Albert M., Becker V., et al. Evaluation of isolated lung perfusion as neoadjuvant therapy of lung metastases using a novel in vivo pig model: I. Influence of perfusion pressure and hyperthermia on functional and morphological lung integrity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Oct 1; 26 (4): 792–9.
  95. Vogl T.J., Lehnert T., Zangos S., Eichler K., Hammerstingl R., Korkusuz H., et al. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol* 2008 Nov 1; 18 (11): 2449–55.
  96. Vogl T.J., Wetter A., Lindemayr S., Zangos S. Treatment of Unresectable Lung Metastases with Transpulmonary Chemoembolization: Preliminary Experience. *Radiology* 2005 Mar 1; 234 (3): 917–22.