

ГУМБАТОВА ЭЛЬВИРА ДЖАНГИРОВНА

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

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Левченко Евгений Владимирович**

Научный консультант:

доктор медицинский наук **Кулева Светлана Александровна**

Официальные оппоненты:

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, заведующий торакальным хирургическим отделением Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

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

Литературных источников о метастазэктомии у детей с солидными опухолями очень мало. Наиболее часто гематогенной диссеминации подвергаются легкие. Всего несколько десятилетий назад выживаемость ребенка с онкологическими заболеваниями была крайне низкой, особенно при наличии метастатических поражений. В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении солидных опухолей у детей, при этом общая выживаемость у пациентов с неметастатическими формами на сегодня достигает 75-90%. К сожалению, 10-30% детей с солидными образованиями имеют диссеминированный характер заболевания, при этом 15-20% – это отдаленные метастазы (Шварова А.В., 2004; Иванова Н.М. и соавт., 2009). Лечение в таких ситуациях должно начинаться с системной терапии, а хирургическая резекция является вторым этапом. В целом, чем менее чувствительна опухоль к адьювантной цитостатической терапии, тем более вероятно, что метастазэктомия может быть эффективной. Полный локальный контроль, отсутствие вторичного поражения в других органах и тканях и возможность радикального удаления всех очагов – это обязательные условия для выбора хирургического лечения (Левченко Е.В. и соавт., 2012). Идеальным является наличие единичных или олигометастазов в ткани легкого, однако, в этом случае нельзя списывать со счетов субклинические недиагностированные метастазы; и перспективным направлением в таких ситуациях является комбинированный подход с сочетанием метастазэктомии с изолированной перфузией органа химиопрепаратом в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении (локальная высокодозная химиотерапия). Начиная с 60-х гг. прошлого века ведутся разработки методики изолированной перфузии легкого, результаты которых отражены в немногочисленных статьях, однако большинство исследований направлены на изучение возможностей применения и на непосредственные результаты выполнения этой методики (Новиков А.Н. и соавт., 1965; Putnam J.V.Jr. et al., 2002; Van Schil P.E. et al., 2008, Cheng C. et al., 2009). Обсуждаются также вопросы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, используемых при перфузии легкого (Hendriks J.M.H. et., 1999; Schröder C. et al., 2002). Немногочисленны и исследования, посвященные поиску факторов риска возникновения рецидивов и прогрессирования злокачественного процесса в легких при солидных образованиях у взрослых (Тимофеева Е.С., 2011; Левченко Е.В. и соавт. 2016).

Лечение легочных метастазов у детей – нерешенная проблема почти при всех типах эмбриональных и ювенильных опухолей. Наличие пульмональных метастазов уже является неблагоприятным прогностическим фактором (Ковалев В.И. и соавт., 2011). Эффективность местного лечения у больных с рецидивом или гематогенным распространением опухоли трудно оценить из-за небольшого числа детей, зарегистрированных в ходе клинических исследований. Сложности возникают и при статистической обработке материала. В литературе не нашлось источников, в которых бы описывались уни- и мультивариантные модели независимых прогностических факторов для эмбриональной и ювенильной опухоли с легочными метастазами. Не нашлось публикаций и по комбинированной методике изолированной химиоперфузии легкого/плевры (ИХПЛ/ИХПП) с метастазэктомией у детей с метастатическим поражением легких/плевры при злокачественных заболеваниях.

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

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

Впервые на детской когорте проведен статистический анализ, позволивший разработать индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей (CHRIP (pulm) – Childhood Risk Index of Progressive Disease (pulmonary)) с солидными опухолями.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

Методология и методы исследования

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. Изолированная химиоперфузия легких и/или плевры с мелфаланом или цисплатином в сочетании с метастазэктомией при распространенных солидных опухолях у детей является безопасным и воспроизводимым методом в высокоспециализированных учреждениях с минимальным риском послеоперационных осложнений и хорошей эффективностью при

условии локального контроля за заболеванием и отсутствии прогрессирувания в других органах и системах.

2. Прогнозирование вероятности прогрессирувания злокачественного заболевания в легких у детей со злокачественными опухолями является важной частью планирования терапевтической тактики с оценкой соотношения «вред-польза» для того, чтобы избежать необоснованных объемов повторного оперативного лечения.
3. Применение созданного на основании статистического анализа индекса риска прогрессирувания заболевания в легких у детей с солидными опухолями позволяет ранжировать больных на группы низкого, среднего и высокого риска прогрессирувания процесса в легких, согласно которым пациентам предлагаются различные варианты лечения (от локального комбинированного до системного химиоиммунотерапевтического).

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

Апробация исследования состоялась 30 ноября 2018 г. на совместном заседании отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, хирургического торакального отделения, отделений радиотерапии и радионуклидной диагностики, лучевой диагностики, химиотерапии и инновационных технологий, онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клинко-диагностического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, отдела учебно-методической работы, лаборатории эндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи, напечатанные в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях. Получена приоритетная справка на патент «Способ оценки риска прогрессирувания метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения» №2018142460, дата приоритета 30.11.18 г.

Личный вклад автора

В диссертационном исследовании автором проведен статистический анализ по поиску значимых факторов, влияющих на прогноз злокачественного заболевания у детей с метастатическим поражением легких и/или плевры.

Данные предикторы с их прогностическими коэффициентами стали основой для создания рангов и индекса риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями.

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Структура и объём диссертации

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

Материалы и методы

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



Рисунок 1. Материал для исследования

Критерии включения. Критериями включения пациентов в исследование были следующие:

- 1) гистологически или цитологически подтвержденный диагноз метастатического поражения легких интраоперационно путем срочного гистологического и цитологического исследования;
- 2) излеченность или возможность выполнения радикальной симультантной операции по поводу первичной злокачественной опухоли или ее рецидива;
- 3) локализация метастатических изменений только в легких;
- 4) возможность полного хирургического удаления метастатических очагов из легочной ткани (по данным радиологического обследования – рентгенография и/или компьютерная томография грудной клетки);
- 5) резистентность к системной противоопухолевой терапии или ее неэффективность;
- 6) отсутствие других возможных терапевтических воздействий, за исключением хирургического удаления метастатических опухолевых очагов из ткани легкого;
- 7) общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Карновского 80-100%; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group-Восточная Кооперированная Онкологическая Группа) 0-1)
- 8) достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ в пределах нормы, $ОФВ_1 > 75\%$ от Н);
- 9) адекватная функция печени ($АЛТ \leq 2,5$ x норма, $АСТ \leq 2,5$ x норма), почек (креатинин $< 1,5$ x вН), костного мозга (гранулоциты $> 2 \times 10^9/л$, тромбоциты $> 150 \times 10^9/л$).

Критерии исключения из исследования. Критериями исключения считались следующие:

- 1) тяжелая сопутствующая патология;
- 2) печеночная и почечная недостаточность;
- 3) наличие острого инфекционного заболевания;
- 4) наличие прогрессирования по основному очагу.

В процессе госпитализации все больные были полностью обследованы на предмет соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения. Родители и дети старше 15 лет подписывали информированное согласие на проведение оперативного лечения в заявленном объеме.

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

Большую часть группы составляли дети с остеогенной саркомой (58,8%), на втором месте были пациенты с саркомой Юинга (23,5%), третье место между собой разделили категории больных с примитивной нейроэктодермальной опухолью, рабдомиосаркомой и опухолью Вилмса (по 5,9%). В группе со

злокачественными саркомами у 14 (41,2%) пациентов диагностирована I-II стадии заболевания, у 16 (47%) – III-IV стадии. В группе с мягкоткаными злокачественными опухолями у 2 (5,9%) детей выявлена IV стадия, у 2 (5,9%) детей с опухолью Вилмса первично диагностирована III стадия.

У 18 (52,9%) больных метастатическое поражение легких было выявлено одновременно с диагностикой первичной опухоли. Метакронное поражение диагностировано у 16 (47,1%) детей с опухолями различных нозологий. При наличии метастатических образований в легких у 27 (79,4%) пациентов преобладало двухстороннее поражение, у 7 пациентов (20,6%) выявлено одностороннее поражение.

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

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

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

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

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

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

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера, при этом рассчитаны показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП):

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

Логранговый критерий выявлял различия в параметрах выживаемости.

Результаты

Методика комбинированного хирургического лечения метастатического поражения легких и плевры у детей. Для проведения ИХПЛ использовались противоопухолевые препараты мелфалан или цисплатин. Выбор цитостатиков был предложен на основании литературных данных, свидетельствующих об эффективности мелфалана и цисплатина при их использовании для ИХПЛ в экспериментальных моделях (Nawata S. et al., 1996; Hendriks J.M.H., et al., 1999; Tanaka T. et al., 2001). Начиная с 2016 г., доза химиопрепарата рассчитывалась по объему остаточного легкого после проведения метастазэктомии. Исходя из литературных данных известно, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии легкого составляет 60 мг при температуре раствора 37⁰С и 45 мг при температуре раствора 42⁰С (Hendriks 2004). Таким образом, принимая во внимание то, что максимальная доза для человека 70 кг составляет 50 мг, для каждого ребенка мелфалан рассчитывался исходя из пропорции по конкретной массе тела по формуле:

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

где m – масса тела ребенка

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

Начиная с 2016 г., доза цитостатиков рассчитывалась по КТ-вольюметрии легкого из расчета 0,019 мг/см³ для мелфалана и 0,081 мг/см³ легкого для цисплатина с учетом объема его резекции.

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

В табл. 1 представлены сведения об объеме оперативного лечения с метастазэктомией. В 7 (20,5%) случаях она сочеталась с плеврэктомией, лобэктомией, резекцией перикарда или анатомической резекцией S1-3, 4 (11,8%) пациентам вмешательство дополнено фотодинамической терапией (интраоперационно).

Таблица 1. Объем оперативного вмешательства у детей (n=34)

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

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

После передней медиастинотомии и продольной перикардотомии производилось выделение устьев легочной артерии и обеих легочных вен. Далее внутривенно системно вводился гепарин из расчета 100 ЕД/кг массы тела больного, выполнялось пережатие легочных сосудов при помощи сосудистых зажимов и установка канюль в просвет сосудов. Использовались педиатрические артериальные перфузионные канюли прямая 6 FR для артерии и изогнутая 8 FR для венозного русла.

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

В качестве перфузионной среды был использован физиологический раствор NaCl в объеме 1000 мл. Для осуществления перфузии применялось следующее оборудование: мембранный оксигенатор (Avant Phisio D-903, Dideco, Италия), центрифужный насос (аппарат для замещения желудочков сердца центрифужный «Rotaflow», MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), теплообменник (Normo-/hypothermie, Stockert instrumente, Германия), педиатрические канюли (прямая 6 FR, изогнутая 8 FR, MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), поливинилхлоридные магистрали диаметром ¼ Дюйма (Dideco, Италия).

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

В оксигенатор осуществлялась подача кислорода FiO₂ 100% с объемной скоростью 180-220 мл/мин. Кроме того, для создания гипероксии в перфузируемом легком проводилась высокочастотная вентиляция легкого увлажненной кислородной смесью FiO₂ 40%, Реер +5 см H₂O с частотой от 50 до 100 вдохов в минуту (аппарат для высокочастотной вентиляции Chirana,

Словакия). Объемная скорость ИХПЛ составляла 180 – 220 мл/мин, так чтобы давление в легочной артерии не превышало 30 мм. рт. ст. Давление контролировалось при помощи манометра, подключенного к артериальной магистрали перед канюлей.

Перфузия завершалась «отмыванием» перфузируемого легкого от цитостатика 2000 мл 0,9 % раствора NaCl, ушиванием мест канюляции сосудов, включением легкого в кровообращение и введением протамина сульфата из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина с целью нейтрализации последнего.

Процедура гипертермической химиоперфузии плевральной полости заключалась в следующем: после выполнения хирургического пособия пациенту устанавливались два плевральных дренажа (во II или VI межреберье по среднеключичной линии и в VIII межреберье по задне-подмышечной линии); торакотомная рана ушивалась наглухо; выполнялся поворот пациента на спину с уклоном на сторону операции; в собранный перфузионный контур вводился цисплатин в дозе 200 мг/м² и 3-4 литра физиологического раствора для заполнения всей плевральной полости; перфузат вводился в полость через дренаж, установленный в VIII межреберье по задне-подмышечной линии, а выводился через дренаж, установленный во II межреберье по среднеключичной линии. Скорость перфузии составляла 500-700 мл/мин при температуре на входе в плевральную полость 42,5° С и на выходе – 41, 5° С. Мониторинг температуры проводился при помощи четырёх контактирующих с перфузатом цифровых термометров, расположенных на входе и на выходе из плевральной полости. Также измерялась ректальная и аурикулярная температура пациента. Продолжительность перфузии составляла 120 мин, в течение которых, проводился непрерывный мониторинг витальных функций, контроль температурного режима и соответствия притока перфузата оттоку из плевральной полости во избежание смещения средостения. Также контролировалось внутривнутриплевральное давление с целью опосредованного контроля за положением средостения. По истечении времени перфузии эвакуировался весь перфузат из плевральной полости, дренажи подсоединялись к системе контролируемого отрицательного давления.

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

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

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

где V – остаточный объем легкого, измеренный по КТ (в нашем примере он был равен 310 см³),

1,6 – доза дактиномицина в мкг на см³

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

Непосредственные и отдаленные результаты лечения детей при использовании комбинированного метода терапии метастазов солидных опухолей в легкие и плевру. Летальных исходов во время операций и в послеоперационном периоде не было. Средняя длительность хирургических вмешательств составила 270±90 мин (от 120 до 520 мин). Количество удаленных очагов – от 1 до 56 (среднее значение 9). Среднее количество кровопотери 300±200 мл (от 150 до 1000 мл).

Каких-либо субъективных (анорексия) и гематологических осложнений, связанных с системным действием введенных цитостатиков, у пациентов не обнаружено (табл. 2).

Таблица 2. Осложнения в раннем периоде после ИХПЛ/ИХПП

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

У 8 (16%) больных в послеоперационном периоде после ИХПЛ/ИХПП возник постперфузионный интерстициальный отек легкого (у 7 детей или 21,9% после химиоперфузии с цисплатином и одного пациента или 12,5% после химиоперфузии с мелфаланом). У 1/5 части пациентов (n=7) в раннем послеоперационном периоде после ИХПЛ/ИХПП с препаратом платины диагностирована пневмония. По 3 случая пневмоторакса было зарегистрировано после использования цисплатина и мелфалана (3,1% и 37,5% соответственно). Гидроторакс был выявлен в 3 (3,1%) случаях после платины и одном (12,5%) после мелфалана (табл. 2).

Средний период наблюдения за больными составил 45 мес. Медиана общей выживаемости – 38 мес. Трехлетняя ОВ – 65,5±9,4% (рис. 2).

Анализируя полученные показатели выживаемости больных, выявлено, что средний период до прогрессирования составил 24 мес (от 1,3 до 51 мес). Медиана до прогрессирования – 21 мес. Выживаемость без прогрессирования в нашей когорте была равна $40,5 \pm 10,5\%$ (рис. 2).

У детей с вторичным поражением плевры ОВ и ВБП при методике комбинации локального лечения составила $70 \pm 14,5\%$ и $48 \pm 16,4\%$ соответственно (рис. 3).

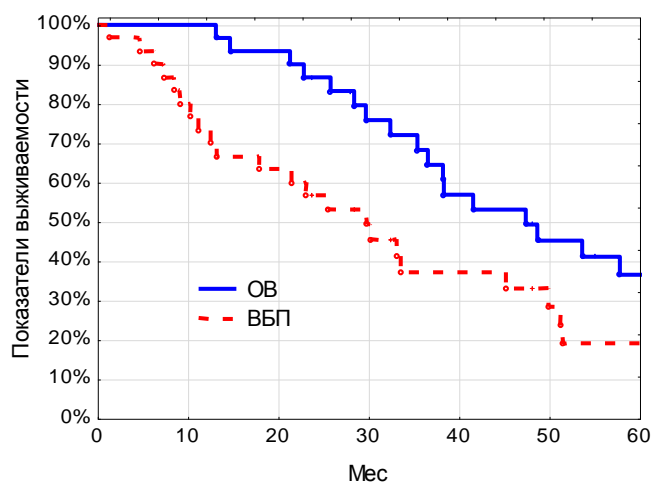


Рисунок 2.
Показатели выживаемости пациентов с метастатическим поражением легких

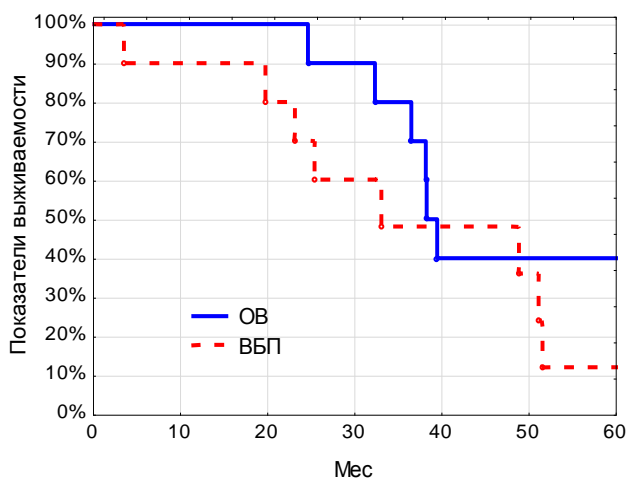


Рисунок 3.
Показатели выживаемости пациентов с метастатическим поражением плевры

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

Уни- и мультивариантные модели независимых факторов при метастатическом поражении легких. Статистическому анализу подверглись 15 факторов, характеризующих больного ребенка (пол, возраст), болезнь (нозологическая структура опухоли, локализация первичной опухоли (центральная, периферическая), IV стадия заболевания за счет метастатического поражения легких, наличие лимфо- и гематогенных метастазов, инвазия сосудисто-нервного пучка, количество метастазов в легкие, одно- и двусторонность пульмонального вовлечения, наибольший размер легочного метастаза, длительность периода без онкологического события

(рецидив, прогрессирование)) и лечебный процесс (терапевтический патоморфоз первично локализованной опухоли, объем резекции легочных метастазов). Все категориальные переменные были кодированы бинарно. При нескольких значениях категориальных и числовых векторов проводился ROC анализ с целью выявления порогового значения детерминанты, приводящей к отрицательным изменениям результативного признака (табл. 3).

Таблица 3. ROC анализ для выявления порогового значения категориальных и числовых переменных, влияющих на риск прогрессирования злокачественного процесса в легких, с целью их бинарного кодирования

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

Значимыми факторами в унивариантном анализе, снижающими показатель ОВ, оказались IV стадия заболевания с метастатическим поражением легких ($p=0,01230$), количество метастазов более 6 ($p=0,00807$) и длительность периода без онкологического события (рецидива, прогрессирования) 23 мес и менее ($p=0,00204$). Показатель ВП существенно был ниже при количестве метастазов более 6 ($p=0,04182$), двусторонней локализации вторичных пульмональных очагов ($p=0,00714$), размере метастаза более 15 мм ($p=0,03465$) и объеме резекции R1/2 ($p=0,00682$) (табл. 4).

При построении мультивариантной модели для выживаемости больных с метастатическим поражением легких при солидных новообразованиях оказался значимым только период без онкологического события 23 мес и менее ($p=0,009253$), для показателя выживаемости без прогрессирования – объем резекции R1/2 ($p=0,002545$) (табл. 5).

Таблица 4. Унивариантный анализ независимых факторов

Переменные		ОВ (%)	p	ВВП (%)	p
Пол	Мальчики	64,8±11,8	0,53721	37,5±12,1	0,58419
	Девочки	72,7±13,4		36,4±14,5	
Возраст	≤ 15 лет	63,8±11	0,77350	33±10,8	0,54913
	> 15 лет	77,1±14,4		45±17,4	
Нозология	Остеогенная саркома	62,7±11,3	0,50016	23,1±10,8	0,08222
	Саркома Юинга	83,3±15,2		66,7±19,2	
Локализация первичной опухоли	Периферическая	66,3±10,5	0,97211	38,1±11	0,95026
	Центральная	62,5±17,1		37,5±17,1	
IV стадия (p1m) в дебюте	Нет	92,3±7,3	0,0123	27,7±13,1	0,9164
	Да	50,7±12,5		44,8±12,6	
Инвазия сосудисто-нервного пучка	Нет	72,2±10,7	0,30909	40,9±11,5	0,38991
	Да	51,9±17,6		14,8±13,3	
Количество метастазов	Менее 6	92,3±7,4	0,00807	59,3±14,3	0,04182
	Более 6	44,6±12,4		22,1±10,5	
Локализация легочного поражения	Одностороннее	75±21,7	0,05494	75±21,7	0,00714
	Двустороннее	57,6±10,2		29,5±10	
Размер метастаза	≤ 15 мм	66,9±11,1	0,10064	49,8±12	0,03465
	> 15 мм	60,6±15,4		13,6±11,7	
Длительность периода без онкологического события	≤ 23 мес	54,5±10,8	0,00204	28,4±10	0,11669
	> 23 мес	75±21,7		66,7±19,2	
Объем резекции	R0	76,1±9,4	0,28746	48,8±11	0,00682

Таблица 5. Мультивариантная модель пропорциональных рисков Кокса для выживаемости больных с метастатическим поражением легких при солидных опухолях

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

Хочется отметить, что модели для ОВ и ВБП являются статистически значимыми при фактических уровнях $\chi^2=26,19156$ для ОВ и $\chi^2=18,25530$ для ВБП, что выше критического значения χ^2 , которое при соответствующем значении числа степеней свобод ($df=6$) и уровне значимости ($p=0,005$) составляет 12,6 (табл. 5).

Уни- и мультивариантные модели независимых факторов при метастатическом поражении плевры. Метастатическое поражение плевры выявлено у 10 пациентов. Нами предпринята попытка создания уни- и мультивариантных моделей для этой группы больных. В табл. 6 представлены значения AUC и p при ROC анализе, проведенном с целью двоичного кодирования. К сожалению, анализ категориальных факторов для этой когорты больных оказался неинформативным.

Таблица 6. ROC анализ для выявления порогового значения категориальных и числовых переменных, влияющих на риск прогрессирования злокачественного процесса в плевре

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

Значимым фактором в унивариантном анализе, снижающим показатель ВБП, был только пол больного ($p=0,05928$) (табл. 7).

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

Таблица 7. Унивариантный анализ независимых факторов

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

Создание индекса величины риска прогрессирования метастатического поражения легких у больных детей с солидными образованиями. В настоящем исследовании нами проведена попытка создания матрицы вероятности прогрессирования в легких на основании созданного индекса CHRIP (pulm) – Childhood Risk Index of Progressive Disease (pulmonary) – индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей.

Первым шагом к заявленной матрице был расчет коэффициента правдоподобия для независимых предиктивных факторов, значимость которых для прогноза заболевания была определена выше. В табл. 8 представлены сведения о данных коэффициентах и конвертируемых на их основе прогностических коэффициентах. Преобразуемый прогностический коэффициент представляет собой округленное абсолютное значение прогностического коэффициента в единицах (табл. 8).

Таблица 8. Прогностическая карта вероятности прогрессирования в легких

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

Следующим этапом стало ранжирование независимых предиктивных факторов по преобразуемому прогностическому коэффициенту (табл. 9).

Индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей представляет собой математическое суммирование единиц (диапазон от 0 до 26 ед). Выделив 3 градации (разделив 26 на 3), мы получаем матрицу вероятности прогрессирования в легких (рис. 4).

Таблица 9. Распределение факторов риска по рангу

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



Рисунок 4. Оценка риска по матрице вероятности прогрессирования в легких

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

В табл. 10 представлены показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от величины индекса CHRIP (pulm). С повышением значений индекса увеличивается риск прогрессирования патологического процесса в легких у детей с солидными опухолями. Так, при ранжировании пациента в низкую группу вероятности прогрессирования с индексом CHRIP (pulm) 0-8 ед одногодичная и 3-летняя ВВП составляет $88,9 \pm 10,5\%$ и $47,7 \pm 19\%$

соответственно, у больных же высокой группы выживаемость стремится к нулевому значению (табл. 10).

Таблица 10. Показатели выживаемости без прогрессирования (%) в зависимости от величины индекса CHRIP (pulm)

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

В табл. 11 представлены характеристики и информативность индекса CHRIP (pulm). Чувствительность составила 85,7%, специфичность – 62,5%, диагностическая точность – 76,7%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результата – 23,8% и 55,6% соответственно (табл. 11).

Таблица 11. Диагностические показатели (%) информативности индекса CHRIP (pulm)

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

ROC анализ показал информативность методики использования индекса CHRIP (pulm) с AUC 0,722 (0,529-0,869) и $p=0,0278$ (рис. 5).

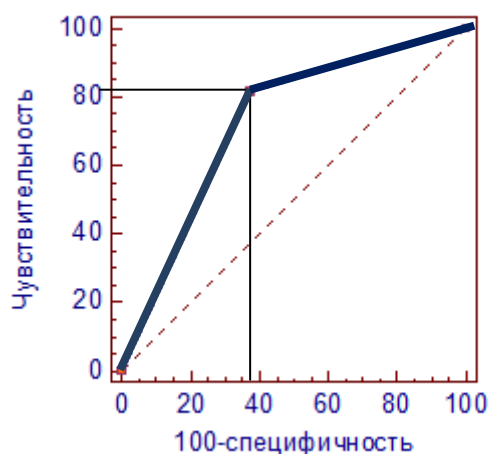


Рисунок 5. ROC кривая для информативности индекса CHRIP (pulm) (чувствительность 85,7% (95% CI 59,7-94,8), специфичность 62,5% (95% CI 24,5-91,5))

Заключение

Прогнозирование быстрого прогрессирования злокачественного процесса – важная составляющая при планировании хирургических операций. Нередко без операции онкологический пациент живет дольше и с более качественным сосредоточением на настоящем моменте, чем после повторных вмешательств, отличающихся повышенной травматичностью и осложненным послеоперационным течением. Но что делать, когда опухоль имеет ограниченную чувствительность к системному цитостатическому лечению, когда исчерпаны все возможности консервативной терапии и когда хирургический метод остается единственным? Ответ прост – надо оперировать, причем в объеме максимальной циторедукции с дополнительными локальными методами воздействия. При неудачах такого лечения, при возникновении вопроса о повторных вмешательствах на помощь приходят индексы и шкалы риска прогрессирования злокачественного заболевания. Французский философ Огюст Конт сказал: «Savoir pour prévoir, afin de pouvoir» («Знать, чтобы предвидеть, предвидеть, чтобы избегать»). Действительно, оценка риска с составлением индивидуального прогноза вероятности прогрессирования является приоритетным направлением для того, чтобы избежать необоснованных объемов оперативного лечения и послеоперационных осложнений. Созданный в диссертационном исследовании количественный многокомпонентный индекс позволяет выполнить основную задачу оценки риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями, а именно измерить вероятность и величину вреда от воздействия независимых факторов и определить, есть ли у пациента шанс, если не на выздоровление, то на качественную длительную жизнь после повторных оперативных вмешательств.

Выводы

1. Изолированная химиоперфузия легкого/плевры является безопасным, толерабельным методом лечения с минимальными профилем токсичности локального воздействия химиопрепарата (в том числе и дактиномицина) и послеоперационными осложнениями: системных субъективных (анорексия) и гематологических осложнений у пациентов не обнаружено; у 8 (16%) больных в послеоперационном периоде возник постперфузионный интерстициальный отек легкого, у 7 (14%) диагностирована пневмония, у 6 (12%) пневмо- и у 4 (8%) – гидроторакс.
2. При среднем периоде наблюдения за детьми с метастазами в легкие/плевру в 45 мес 3-летняя общая выживаемость после химиоперфузии легкого с метастазэктомией составила $65,5 \pm 9,4\%$, выживаемость без прогрессирования – $40,5 \pm 10,5\%$; при вторичном поражении плевры после использования методики комбинации локального лечения эти показатели оказались $70 \pm 14,5\%$ и $48 \pm 16,4\%$ соответственно.

3. При статистическом анализе, выполненном на когорте больных с метастатическим поражением легких при солидных процессах, значимыми факторами в унивариантном анализе, снижающими показатель общей выживаемости, оказались IV стадия заболевания с метастатическим поражением легких ($p=0,01230$), количество метастазов более 6 ($p=0,00807$) и длительность периода без онкологического события (рецидива, прогрессирования) 23 мес и менее ($p=0,00204$); показатель выживаемости без прогрессирования существенно был ниже при количестве метастазов более 6 ($p=0,04182$), двусторонней локализации вторичных пульмональных очагов ($p=0,00714$), размере метастаза более 15 мм ($p=0,03465$) и объеме резекции R1/2 ($p=0,00682$). При построении мультивариантной модели для выживаемости больных с метастатическим поражением легких при солидных новообразованиях оказался значимым только период без онкологического события 23 мес и менее ($p=0,009253$), для показателя выживаемости без прогрессирования – объем резекции R1/2 ($p=0,002545$).
4. Значимым фактором в унивариантном анализе, снижающим показатель выживаемости без прогрессирования детей с метастатическим поражением плевры, оказался только пол больного ($p=0,05928$). При построении мультивариантной модели для этих пациентов значимых переменных выявлено не было.
5. Созданные статистические модели и прогностические индексы независимых факторов позволили разработать количественный многокомпонентный индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей с солидными опухолями (индекс CHRIP (pulm)), с помощью которого можно ранжировать пациентов на группы по степени вероятности прогрессирования после проведенного системного цитостатического и локального с/без химиоперфузии легкого лечения и принимать решения по лечебной тактике, избегая необоснованных повторных оперативных вмешательств.

Практические рекомендации

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

Всем детям с химиорезистентным злокачественным процессом с метастазами в легких/плевре с исчерпанными возможностями консервативного лечения необходимо предлагать комбинированную тактику локального воздействия в объеме метастазэктомии и изолированной химиоперфузии

легкого/плевры с целью увеличения продолжительности и повышения качества жизни.

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кулева, С.А. Памятка родителям детей, которые проходят курс противоопухолевого лечения / С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э. Д. Гумбатова [и др.] // СПб.: ООО «Свое издательство», 2016. – С. 56.
2. Левченко, Е.В. Первый опыт локальной высокодозной химиотерапии в лечении метастатического поражения легких и плевры у ребенка с опухолью Вилмса/ Е.В. Левченко, Э.Д. Гумбатова // Злокачественные опухоли – 2016. - №4. – С. 174.
3. Левченко, Е.В. Использование локальной высокодозной химиоперфузии при метастатическом поражением легких и плевры у больного с опухолью Вилмса / Е.В. Левченко, Э.Д. Гумбатова// Материалы Петербургского онкологического форума (3-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2017», 23-25 июня 2017 г. – С. 94а - 94.
4. Levchenko, E.V. The first local high-dose chemotherapy administration experience in a metastatic Wilms tumor pediatric patient with pleura and lungs involvement / E.V. Levchenko, E.D. Gumbatova [et al.] // 49th congress of the international society of paediatric oncology, 12-15 October 2017, Washington, SIOP7-0150.
5. Гумбатова, Э.Д. Метод лечения метастатических образований в легких и плевре у детей с солидными опухолями костей / Э.Д. Гумбатова, Е.В. Левченко, С.А. Кулева [и др.] // Материалы IX Межрегионального совещания НОДГО, 26-28 апреля 2018 г., Санкт-Петербург. – С. 93.
6. Гумбатова, Э.Д. Опыт применения изолированной химиоперфузии легкого и плевры у детей со злокачественными образованиями костей / Э.Д. Гумбатова, Е.В. Левченко, С.А. Кулева [и др.] // VII Съезд детских онкологов России, 22-26 октября 2018 г.
7. Гумбатова, Э.Д. Результаты лечения детей с метастатическим поражением легких и плевры при использовании изолированной химиоперфузии / Э.Д. Гумбатова, С.А. Кулева [и др.] // Материалы Петербургского онкологического форума (4-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2018», 5-8 июля 2018 г. – С. 112.
8. Левченко, Е.В. Обоснование модели расчета индивидуальной дозы цитостатиков с использованием КТ волюметрии для изолированной химиоперфузии легкого с метастазэктомией / Е.В. Левченко, П.С. Калинин, Э.Д. Гумбатова [и др.] // Вопр. онкол. - 2018. – Т. 64. – С. 319 – 323.
9. Мамонтов, О.Ю. Опыт проведения 180 изолированных химиоперфузий легкого с мелфаланом или цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении больных с

- метастатическим поражением легких / О.Ю. Мамонтов, **Э.Д. Гумбатова**, Е.В. Левченко [и др.] // Материалы Петербургского онкологического форума (4-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2018», 5-8 июля 2018 г. – С. 282.
10. Способ оценки риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения / Е.В. Левченко, С.А. Кулева, **Э.Д. Гумбатова** [и др.] // Приоритетная справка №2018142460, дата приоритета 30.11.18 г.
 11. **Гумбатова, Э.Д.** Метастатическое поражение легких у детей с солидными опухолями: исторический экскурс / **Э.Д. Гумбатова** // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. - №1. – С. 56-60.
 12. Левченко, Е.В. Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей / Е.В. Левченко, **Э.Д. Гумбатова**, С.А. Кулева [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – №1. – С. 40-7.
 13. Kalinin, P. S. Typical CT and X-ray semiotics of pulmonary edema after isolated lung perfusion with melphalan or cisplatin and metastases resection / P. S. Kalinin, A. Mishchenko, **E. Gumbatova** [et al.] // European Society of Radiology 2019, 27 February -2 March 2019, Vienna, C-0485.