

Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии

им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

ОПЕРАЦИЯ ИЛИ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ В СЛУЧАЕ НАЛИЧИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ЛЕГКИХ

Е.В. Левченко

OPERATION OR SYSTEMIC THERAPY IN CASE OF RESECTABLE METASTASES?

Е.В. Левченко

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ РФ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68.

E.V. Levchenko

Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Thoracic Oncology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology 197758, Saint Petersburg, p. Pesochny, Leningradskaya str., 68.

Лёгкие являются наиболее частым органом-мишенью при генерализации опухолевого процесса. Изолированные метастазы в легких выявляются у 6–35% больных со злокачественными новообразованиями. В настоящее время основным методом лечения больных с изолированным метастатическим поражением лёгких при соответствии расширенным критериям Н.Р. Томфорд, является хирургический. Многочисленные исследования продемонстрировали 5-летнюю выживаемость у 30–50% после метастазэктомии из легких у тщательно отобранных пациентов. Не смотря на определенные критерии отбора пациентов для выполнения метастазэктомии, её эффективность не всегда является убедительной так как повторное развитие метастазов в лёгких после выполнения только метастазэктомии возникает у 43–66% больных. С целью повышения эффективности контроля над микрометастазированием предложена методика изолированной химиоперфузии легких (ИХПЛ), которая требует дальнейшего изучения.

На современном этапе хирургические методики метастазэктомии и ИХПЛ должны рассматриваться как часть комбинированного с системной химиотерапией лечения после тщательного отбора пациентов на основании оптимальной совокупности прогностических критериев.

Ключевые слова: метастазы, метастатическое поражение легких, метастазэктомия, изолированная химиоперфузия легких.

The lungs are the most frequent target organ in the generalization of the tumor process. Isolated metastases in the lungs are detected in 6–35% of patients with malignant neoplasms. Currently, the main method of treatment of patients with isolated metastatic lung lesions in accordance with the expanded criteria of N.R. Tomford is surgical. Numerous studies have demonstrated a 5-year survival rate of 30–50% after lung metastasectomy in carefully selected patients. Despite certain criteria for selecting patients for performing metastasectomy, its effectiveness is not always convincing, since repeated development of metastases in the lungs after performing only metastasectomy occurs in 43–66% of patients. In order to increase the efficiency of control over micrometastasis, a technique of isolated lung perfusion (ILP) has been proposed, which requires further study.

Currently, surgical methods of metastasectomy and ILP should be considered as part of a combined treatment with systemic chemotherapy after careful selection of patients based on an optimal set of prognostic criteria.

Key words: metastases, metastatic lesion of the lungs, metastasectomy, isolated lung perfusion.

Метастазирование (от греческого metastasis – перемещение) является одной из актуальных проблем современной онкологии. Впервые описание вторичной опухоли с применением термина «метастаз» выполнено Resamier J. в 1859 г. при описании патологических изменений в головном мозге пациентки, умершей в результате генерализации рака молочной железы [1]. Описание же метастатического поражения лёгких было впервые выполнено J. Hunter на основе патологоанатомического исследования пациента, страдавшего злокачественным новообразованием конечности [2].

Многочисленные исследования показывают, что именно лёгкие являются наиболее частым органом-мишенью при генерализации опухолевого процесса [3, 4]. Результаты аутопсий, свидетельствуют о том, что более половины пациентов, страдавших онкологическими заболеваниями, имели внутрилегочные метастазы. При этом метастазы только в паренхиме легких (изолированное поражение) определяются у 6–35% больных со злокачественными новообразованиями. [3, 5, 6, 7, 8] (табл. 1).

Как видно из данных таблицы, наиболее часто лёгкие являются местом реализации метастазов при хорионкарциноме, остеосаркоме, карциноме почки. Изолированное метастатическое поражение лёгких, т.е. когда отдалённые метастазы выявляются только в лёгких, характерно для таких новообразований как остеосаркома, рак почки, меланома кожи [3, 5, 7, 9].

Патогенез метастатического поражения лёгких

Метастазирование злокачественных новообразований является сложным биологическим процессом,

состоящим из серии последовательных этапов, конечным итогом которых является появление вторичного опухолевого очага [10].

Существование определённых органов-мишеней при метастазировании некоторых злокачественных новообразований объясняется различными гипотезами. Возможность к росту у опухолевых клеток, проникнувших из сосудов в ткань может быть реализована только в том случае, если у органа имеются соответствующие факторы роста [11], хемоаттрактанты, привлекающие клетки злокачественных опухолей [12] и молекул адгезии [13].

В объяснении высокой частоты метастатического поражения лёгких при распространении опухолевого процесса является уникальное положение лёгких в системе кровообращения. Помимо того, что в паренхиме лёгких локализуется большое количество кровеносных, лимфатических сосудов и развитая капиллярная сеть, лёгкие являются также первым органом и своего рода «первичным фильтром» крови, поступающей на прямую из систем верхней и нижней полой вены [14, 15].

Диагностика метастатического поражения лёгких

Сложность и несвоевременность диагностики вторичного поражения лёгких при метастазировании злокачественных опухолей обусловлена длительным отсутствием и неспецифичностью клинических проявлений. Клинические симптомы могут проявляться сухим кашлем, прогрессирующей одышкой. В случае врастания опухолевых узлов в крупные бронхи или плевру у пациентов появляются жалобы на боли или кровохарканье [3, 16]. Яркие, но не специфические

Таблица 1.

Частота метастатического поражения лёгких (данные патологоанатомического исследования) (Murphy J.F. et al., 2000)

Локализация первичной опухоли	Отдаленные метастазы, (%)	Изолированное поражение лёгких, (%)
Карцинома желудка	20–30	7
Карцинома ободочной/прямой кишки	20–40	9
Опухоли головы и шеи	20–40	10
Меланома кожи	60–80	12
Карцинома шейки матки	20–30	14
Карцинома предстательной железы	15–20	18
Саркома мягких тканей	40–60	18
Карцинома молочной железы	60	21
Карцинома яичка	70–80	27
Карцинома почки	50–75	27
Остеосаркома	50–70	30
Хорионкарцинома	70–90	35

симптомы могут быть осложнением метастатического поражения лёгких и проявятся пневмонией, кровотечением, плевритом [6, 14, 17].

Обычно, вторичные изменения в лёгких обнаруживают при плановом выполнении компьютерной томографии (КТ) с целью стадирования опухолевого процесса или в процессе динамического наблюдения за пациентами, получившими лечение по поводу злокачественных новообразований.

Гематогенные метастазы представляют собой единичные или множественные крупные узлы, имеющие шаровидную форму, чёткие и ровные контуры и расположенные в близи плевры, но не касаясь её [5, 18]. Метастатические узлы чаще имеют однородную солидную структуру, тем не менее, в их структуре могут быть петрификаты, например, при остеосаркоме, или участки распада, как например при плоскоклеточном раке [19, 20].

Компьютерная томография (КТ) груди является основным методом диагностики метастатического поражения лёгких. Точность и чувствительность КТ груди в отношении метастатических очагов размером <10 мм составляет 89,4% и 97,4% соответственно [21]. Именно КТ груди позволяет с высокой точностью выявить и оценить основные характеристики гематогенных метастазов в лёгких такие как преимущественно шаровидная форма, чёткие ровные контуры, солидная однородная структура, наличие «питающего» сосуда [19, 20, 22]. Возможность выполнения контрольных КТ груди пациентам с очагами в лёгких, подозрительными на метастазы, позволяет оценить наличие роста очагов и оценить его скорость, что является важным дифференциально-диагностическим критерием метастатического поражения [23, 24].

Классификация гематогенного метастатического поражения лёгких

В современных условиях классификации олигометастатического процесса и олигорекидивирования, предложенные Hellman [26] в 1995 и Y. Niibe [27] в 2006 году не в полной мере соответствуют изучению проблемы изолированного поражения легких как из-за ограничений по количеству метастазов <5 так и из-за предполагаемого поражения до 3-х органов.

Классификация же, предложенная Н.П. Неговским в 1951 г. [25], по-прежнему остается актуальной. По данной классификации метастазы могут быть в зависимости от количества: солитарным (один), единичными (два-три метастатических узла в одном или обоих лёгких) и множественными (четыре и более метастатических узлов в одном или обоих лёгких), а по расположению: односторонними и двусторонними.

У пациентов чаще всего (в 2/3 случаев) диагностируются множественные двусторонние метастазы в лёгких и только у 1/3 больных выявляются солитарный и единичные метастазы в паренхиме лёгких [14, 25, 28].

Лечение метастатического поражения лёгких

Для лечения метастатического поражения легких доступны различные варианты лечения в зависимости от типа первичной опухоли. На сегодняшний день, проведение проспективных сравнительных исследований, которые могли бы предоставить доказательства продления выживаемости с помощью хирургического вмешательства, химиотерапии или лучевой терапии из-за многообразия патогистологических форм и противоречий этическим принципам испытывает непреодолимые трудности.

Учитывая тот факт, что пятилетняя выживаемость больных с метастазами в паренхиме лёгких без лечения не превышает 5%, а также то, что лечение заболевания на данном этапе может предотвратить дальнейшую эволюцию генетически нестабильных клонов и метастатическое распространение, но и может улучшить общий контроль над заболеванием и отсрочить более токсичное системное лечение, определение адекватной лечебной тактики у этой категории больных является актуальной задачей [3, 29].

В настоящее время основным методом лечения изолированного метастатического поражения лёгких является хирургический.

Н.Р. Томфорд и соавт., в 1965 г. [30] предложили критерии отбора пациентов для проведения метастазэктомии (МЭ) из лёгких, которые не потеряли свою актуальность до настоящего времени. К этим критериям относятся:

1. удовлетворительные функциональные резервы организма пациента;
2. отсутствие экстрапульмональных метастазов;
3. возможность удаления всех метастазов из лёгкого;
4. полное излечение первичной опухоли.

Однако в настоящее время предложенные критерии дополнены неэффективностью системной лекарственной противоопухолевой терапии [5] и расширены для случаев при метастатическом поражении печени одновременно или последовательно с метастазами в лёгких при карциноме толстой кишки [31].

Позже многочисленные исследования продемонстрировали у тщательно отобранных пациентов 5-летнюю выживаемость после МЭ из легких у 30–50% при различных первичных опухолях. Эти показатели выживаемости значительно превосходят любое другое лечение. Знаковое исследование, основанное на анализе МЭ у 5206 человек из Международного регистра легочных метастазов с различными гистологическими формами первичной опухоли из 18 торакальных хирургических клиник Европы, США и Канады подтвердили потенциальную возможность излечения после легочной метастазэктомии. 5-, 10- и 15-летняя выживаемость после полной МЭ составила 36%, 26%, и 22% соответственно, тогда как 5 и 10 летняя

выживаемость после неполной МЭ составила 13% и 7% соответственно. Многофакторный анализ выявил независимые факторы прогноза такие как безрецидивный интервал (DFI) <36 месяцев и наличие более одного метастаза [32]. Многочисленные последующие исследования подтвердили эти выводы. При этом в большинстве опубликованных работ сравниваются тщательно отобранные пациенты с ретроспективными данными для пациентов без резекции, и указаний о резектабельности.

Прогностические факторы эффективности метастазэктомии по поводу изолированных легочных метастазов

В течении последних 25 лет в качестве факторов прогноза для метастазэктомии из легкого рассматривались различные характеристики числа, времени удвоения и расположения метастазов, первичной опухоли, продолжительности безрецидивного периода (DFI disease-free interval), латеральность (одно- или двустороннее поражение), пораженность внутригрудных лимфатических узлов, полнота хирургической резекции, оперативный доступ (видеоассистированный или торакотомный), влияние проведения неоадьювантной/адьювантной химиотерапии [5, 17, 33, 34, 35, 37, 38, 41]. Также, в настоящее время, вследствие всё более широкого изучения различных серологических, иммуногистохимических и молекулярных маркеров появилась возможность рассмотрения некоторых из них в качестве прогностических критериев, что также может помочь в отборе пациентов. Например, повышенный дооперационный уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови пациентов при колоректальной карциноме является доказанным неблагоприятным прогностическим фактором [36, 37], как и повышенный уровень альфа-фетопротейна (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ) при герминогенных опухолях [38]. Известно, что при колоректальном раке наличие мутаций в генах KRAS и BRAF ассоциировано с повышенным риском развития легочных метастазов и низкой общей выживаемости после метастазэктомии [39, 40].

Многие исследования основываются на унивариантном или мультивариантном анализе прогностических факторов по отдельным наиболее часто метастазирующим в легкие нозологиям у различных групп пациентов.

Наибольшее число исследований по изучению прогностических критериев и оценке выживаемости для метастазэктомии проведено для пациентов с изолированным метастатическим поражением легких при колоректальном раке. На основании чего были определены следующие прогностические факторы для метастазэктомии: нормальный дооперационный уровень РЭА, количество метастазов <3, размер наибольшего метастатического очага <2,5 см, отсутствие поражения лимфоузлов корня легкого и средостения,

DFI > 36 мес. [32, 33, 35, 41, 42, 43]. При этом после легочной метастазэктомии показатель 5-летней выживаемости варьирует в пределах от 24,4% до 82,0%, а 10-летней – от 11,0% до 48,4% со средним временем выживания от 33,9 до 98,0 месяцев в разных исследованиях [32, 34, 35, 41, 42, 44].

Для группы остеогенных и сарком мягких тканей метастазэктомия является «золотым стандартом» в случае изолированных метастазов в легких, а к прогностическим факторам относят: молодой возраст пациента, размер первичной опухоли <T2, длительный DFI >30 мес., одностороннее поражение, малое количество метастатических очагов, полная метастазэктомия; дискутабельным остается вопрос о проведении неоадьювантной и адьювантной химиотерапии. Выживаемость в течение 5 лет после легочной метастазэктомии при саркомах составляет от 15,0% до 54,6%, в течение 10 лет от 11,0% до 44,9% со средней выживаемостью от 16,0 месяцев до 60,2 месяцев [17, 32, 34, 45, 46, 47].

Резекция метастазов меланомы в легких показывает лучшие результаты при полной метастазэктомии, количестве метастазов <3 и размере очагов <2 см, DFI >1 год, отсутствии поражения лимфатических узлов и при наличии ответа на предшествующую химио/химиоиммунотерапию. Также в качестве независимого прогностического критерия выживаемости после метастазэктомии при меланоме определено время удвоения опухоли более 60 дней. Общая 3-летняя выживаемость колеблется от 14,0% до 41,0%, 5-летняя от 21,0% до 34,0% с медианой выживаемости в диапазоне от 19,0 до 35 месяцев [17, 32, 34, 45, 46, 47, 48, 49].

При метастазировании в легкие опухолей головы и шеи лучший прогноз имеют пациенты до 60 лет при DFI >18 мес. с неплоскоклеточным гистологическим типом опухоли при размерах метастатических очагов <2,5 см без метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов. 5-летняя выживаемость после хирургической резекции легочных метастазов составляет от 29,1% до 57,9%, а 10-летняя выживаемость – до 35,0% при медиане выживаемости равной 26 месяцев [32, 34, 41, 45, 46, 47, 50].

Выполнение метастазэктомии при раке молочной железы с изолированными легочными метастазами остается дискутабельным вопросом. По имеющимся данным возможные критерии хорошего прогноза для хирургической резекции вторичных очагов следующие: DFI >3 лет, возможность полной резекции, солитарный очаг, положительный рецепторный статус первичной опухоли. При этом показатель 5-летней выживаемости после легочной метастазэктомии варьирует от 38,0% до 59,6%, а 10-летней выживаемости от 22,0% до 43,0%, демонстрируя медианную выживаемость между 35,0 и 82,4 месяцами [32, 34, 41, 45, 46, 47, 51, 52].

Для группы опухолей мочевыделительной системы для метастазэктомии выявлены такие прогностиче-

ские факторы как DFI >24 мес., размер наибольшего метастаза <3 см, метакронное развитие легочных метастазов. При изолированном вторичном поражении легких хирургическое лечение метастатического рака мочевыделительного тракта рекомендуется в случае ответа опухоли на предшествующую системную терапию или стойкой стабилизации; при развитии метастазов на начальном этапе или при солитарном метастатическом очаге; в случаях возможности выполнения R0 резекции. Трехлетняя общая выживаемость составляет от 41,0% до 49%, 5-летняя – от 31,0% до 59% [53, 54, 55].

Для несеминомных герминогенных опухолей операция является частью тактики лечения, имея следующие показания к резекции метастазов в легких: отсутствие ответа на химиотерапию; рецидив после стандартной и второй линии химиотерапии; определение остаточной жизнеспособной опухоли. Значения 5-летней и 10-летней общей выживаемости варьируют от 42,0% до 82,0% и от 63,0% до 86,0% соответственно [38, 56].

К сожалению, большинство пациентов с легочными метастазами не могут считаться кандидатами на МЭ из-за наличия сопутствующих заболеваний или необходимости расширенного хирургического вмешательства. У этих пациентов доступны новые подходы, такие как лучевая терапия, радиочастотная и микроволновая абляция, а также иммунотерапия, но эти методы лечения нуждаются в доказательствах [57, 58].

Не смотря на сформулированные критерии отбора пациентов для выполнения метастазэктомии, её эффективность не всегда является убедительной так как повторное развитие метастазов в лёгких после выполнения только метастазэктомии возникает у 43% – 66% больных [32, 34, 59]. Объяснением недостаточной эффективности метастазэктомии может быть тот факт, что удалению подвергаются метастазы только такого размера, которые могут быть визуализированы при КТ груди или диагностированы интраоперационно, в то время как микрометастазы не могут быть распознаны и удалены [2].

Повторное удаление метастатических очагов возможно, но ограничивается не только отсутствием сформулированных показаний, но и допустимым пределом снижения респираторных резервов. Данные об эффективности повторной операции при рецидивах метастазов в легких противоречивы [60, 61]. Группа японских ученых сообщила о снижении выживаемости при проведении двух и более операций [62], тогда как Kim H.K., с соавт. показали, что выживаемость за период 5 лет не отличается у пациентов, прошедших одну или несколько легочных резекций [63].

С другой стороны, учитывая появление современных противоопухолевых препаратов различного механизма действия, роль хирургического метода отходит на второй план, а в случае метастазирования

опухолей яичка, хорионэпителиомы, остеогенной саркомы и рака молочной железы системная химиотерапия является вообще наиболее эффективной стратегией [64].

В этой связи представляется обоснованным объединение регионарной противоопухолевой терапии в виде изолированной химиоперфузии лёгкого раствором цитостатика и метастазэктомии [2, 34].

Изолированная химиоперфузия легких (ИХПЛ), предложенная Oscar Creech в 1958 году [65] – является адьювантным лечением, выполняемая в дополнение к метастазэктомии с целью уменьшения частоты локального легочного рецидива. С помощью этой техники, на первом этапе, легкое полностью изолируют от системной циркуляции крови. Затем выполняют канюляцию легочной артерии и вены с последующим введением высоких доз цитостатика в замкнутый контур с минимальной системной утечкой [66]. Такая техника доставки противоопухолевого препарата позволяет добиться гораздо более высокой концентрации цитостатика в лёгочной паренхиме по сравнению с системным лечением [67, 68]. Проведённые исследования свидетельствуют о том, что этот метод оказался безопасным и воспроизводимым [34, 66].

Полученные отдаленные результаты в наибольшей зарубежной серии из 62 метастазэктомий с ИХПЛ мелфаланом у 50 больных, представленные в работе den Hengst et al. в 2014 году представляются многообещающими [69]. Общая трехлетняя выживаемость при лечении метастазов у больных колоректальным раком составила 62%, метастазов саркомы – 48%.

На сегодняшний день наибольшим опытом применения технологии метастазэктомии с ИХПЛ располагает НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В работе Тимофеевой Е.С. и соавт. сообщается о 37 пациентах, которым была выполнена метастазэктомия с 58 ИХПЛ цисплатином или мелфаланом с 4-летней выживаемостью 54% [70]. В 2016 г. опубликованы данные о результатах 101 изолированной химиоперфузии у 74 больных с 5-летней безрецидивной выживаемостью 45% [71, 72]. Также накоплен опыт использования ИХПЛ у детей с интраторакальными метастазами солидных опухолей [73]. Выполнено 36 метастазэктомий с изолированной химиоперфузией легкого и 9 метастазэктомий и плеврэктомий с изолированной химиоперфузией плевральной полости. Количество удаленных очагов достигало 56, составляя в среднем 9. Трехлетняя общая выживаемость составила 65,5%, безрецидивная выживаемость – 40,5% [73].

Таким образом, не смотря на успехи метастазэктомии у тщательно отобранной категории больных с изолированным метастатическим поражением легких, анализ опубликованных на сегодняшний день данных выявляет значительную вариабельность представленного материала и ставит под сомнение широкие показания к легочным метастазэктомиям

из-за реализованной пользы лишь у ограниченной группы пациентов. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения прогностических критериев с целью оптимизации отбора кандидатов для хирургического лечения не только для улучшения отдаленных онкологических результатов, но и во избежание пострезекционного дефицита функциональных резервов легочной ткани у пациентов, не нуждающихся в

хирургическом лечении метастатического процесса в легких.

На сегодняшний день хирургические методики метастазэктомии и ИХПЛ должны рассматриваться только в рамках комбинированного лечения с системной химиотерапией после тщательного отбора пациентов на основании оптимальной совокупности прогностических критериев.

Список литературы

1. McKinnell R.G. Metastasis // The biological basis of cancer. – New York, 2006. – P. 50–79.
2. Van Schil P.E., Hendriks J.M., van Puijke B.P., Stockman B.A., Lauwers P.R., Ten Broecke P.W., Grootenboers M.J., Schramel F.M. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases // Eur J Cardiothorac Surg. – 2008 Mar. – Vol. 33, № 3. – P. 487–96.
3. Малаев С.Е., Полоцкий Б.Е. Метастатические опухоли легких // Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. – М. – 2004. – С. 193–195.
4. Van Meerbeeck J.P., Gosselin J.P., Duyck Ph. Lung metastases: epidemiology, clinical presentation and imaging // Lung metastases and isolated lung perfusion. – New York. – 2007. – P. 3–25.
5. Чисов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. и соавт. Метастатические опухоли легких. – М. – 2009. – 160 с.
6. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. – М. – 1984. – 205 с.
7. Detterbeck F.C., Falen S., Rivera M.P., Halle J.S., Socinski M.A. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses // Chest. – 2004 Jun. – Vol. 125, № 6. – P. 2294–9.
8. Murray J.F., Nadel J.A. Textbook of respiratory medicine. – Philadelphia. – 2000. – 2562 p.
9. Коробкина Е.С. Комплексная лучевая диагностика солитарных метастазов в лёгких: Дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 1996. – 112 с.
10. Sardari N.P., Colpaert C. Molecular biology and pathology of lung metastases // Lung metastases and isolated lung perfusion. – New York. – 2007. – P. 27–43.
11. Nicolson G.L. Paracrine and autocrine growth mechanisms in tumor metastasis to specific sites with particular emphasis on brain and lung metastasis // Cancer Metastasis Rev. – 1993 Sep. – Vol. 12, № 3–4. – P. 325–43.
12. Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites // Nat Rev Cancer. – 2002 Aug. – Vol. 2, № 8. – P. 563–72.
13. Soji Kakiuchi, Yataro Daigo, Tatsubiko Tsunoda, Seiji Yano, Saburo Sone and Yusuke Nakamura. Genome-Wide Analysis of Organ-Preferential Metastasis of Human Small Cell Lung Cancer in Mice 11 “Research for the Future” Program Grant of The Japan Society for the Promotion of Science (no. 00L01402) to Y.N. // Molecular Cancer Research. – May 2003. – Vol. 1. – P. 485–499.
14. Атанасян Л.А., Рыбакова Н.И., Поддубный Б.К. Метастатические опухоли легких. – М. – 1977. – 182 с.
15. Трахтенберг А.Х., Чисов В.И. Клиническая онкопульмонология. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, – 2000. – 600 с.
16. Greelish J., Friedberg J. Secondary pulmonary malignancy // Surg. clin. North Am. – 2000. – Vol. 80, № 2. – P. 633–657.
17. Younes R.N., Gross J.L., Taira A.M. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients // Clinics (Sao Paulo). – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 535–541.
18. Nielsen O. Role of systemic treatment in adult soft tissue sarcomas // Eur. j. cancer. – 2003. – Vol. 1, № 6 suppl. – P. 249–259.
19. Розенитраух Л.С., Виннер М.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания и средостения: руководство для врачей: в 2 т. – М. – 1991. – Т. 1. – 352 с.
20. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика метастатического поражения лёгких // Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 1. – С. 22–28.
21. Харченко В.П., Гуревич Л.А., Галил-Озлы Г.А. Компьютерная томография при солитарных метастазах в легких // Вопросы онкологии. – 1999. – Хо Е. – С. 29–34.
22. Пикин О.В. Метастатические опухоли лёгких (возможности диагностики и место хирургического метода в лечении): дисс. ... д-ра. мед. наук. – М. – 2006. – 228 с.
23. Spratt J.S., Meyer J.S., Spratt J.A. Rates of growth of human neoplasms: Part II // J. surg. oncol. – 1996. – Vol. 61, № 1. – P. 68–83.
24. Poullis M., Littler J., Gosney J. Biology of colorectal pulmonary metastasis: implications for surgical resection // Interact, cardiovasc. thorac. surg. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 140–142.
25. Неговский Н.П. Метастатические опухоли легких (клиника, диагностика и лечение): дисс. докт. мед. наук. – М. – 1951. – 203 с.

26. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases // J Clin Oncol. – 1995 Jan. – Vol. 13, № 1. – P. 8–10.
27. Niibe Y., Kazumoto T., Toita T., Yamazaki H., Higuchi K., Ii N. et al. Frequency and characteristics of isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical carcinoma in Japan: a multi-institutional study // Gynecol Oncol. – 2006. – Vol. 103. – P. 435–8.
28. Амуралиев А.М. Лечение больных с метастазами рака почки в лёгких: Дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 2011. – 113 с.
29. Lotbair P., Dequanter D., Bobyn M. Treatment of lung metastases // Lung metastases isolated lung perfusion. – New York. – 2007. – P. 45–60.
30. Thomford N.R., Woolner L.B., Clagett O.T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1965. – Vol. 49. – P. 357–63.
31. Salab S., Ardisson F., Gonzalez M. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastasis: pooled analysis // Ann. surg. oncol. – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 1844–1850.
32. Pastorino U., Buysse M., Friedel G., et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International 171 Registry of Lung Metastases // J. thorac. cardiovasc. surg. – 1997. – Vol. 133. – P. 37–49.
33. Erhunmwunsee L., Tong B.C. Preoperative evaluation and indications for pulmonary metastasectomy // Thorac Surg Clin. – 2016. – Vol. 26. – P. 7–12.
34. Hendriks J.M., Romijn S., van Putte B.P. et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases // Acta Chir Belg. – 2001. – Vol. 101, № 6. – P. 267–72.
35. Bezzi M., Forte A., Nasti G., et al. Surgical treatment of lung metastasis: experience with 108 cases // G. Chir., 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 351–356.
36. Inoue M., Ohta M., Iuchi K., Matsumura A., Ideguchi K., Yasumitsu T., Nakagawa K., Fukubara K., Maeda H., Takeda S., Minami M., Obno Y., Matsuda H. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78, № 1. – P. 238–44.
37. Pfannschmidt J., Dienemann H., Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series // Ann Thorac Surg. – 2007. – Vol. 84, № 1. – P. 324–338.
38. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Dienemann H. Thoracic metastasectomy for nonseminomatous germ cell tumors // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5, № 6 Suppl 2. – S. 182–6.
39. Chang Y.Y., Lin J.K., Lin T.C., Chen W.S., Jeng K.J., Yang S.H., Wang H.S., Lan Y.T., Lin C.C., Liang W.Y and Chang S.C. Impact of KRAS mutation on outcome of patients with metastatic colorectal cancer // Hepatogastroenterology. – 2014. – Vol. 61. – P. 1946–1953.
40. Pereira A.A., Rego J.F., Morris V., Overman M.J., Eng C., Garrett C.R., Boutin A.T., Ferrarotto R., Lee M., Jiang Z.Q., Hoff P.M., Vauthey J.N., Vilar E., Maru D. and Kopetz S. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer // Br J Cancer. – 2015. – Vol. 112. – P. 424–428.
41. Younes R.N., Fares A.L., Gross J.L. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 156–161.
42. Franco Lumachi, Giordano B. Chiara, Renato Tozzoli, Alessandro Del Conte, Stefano M., Basso M. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis // Anticancer Res. – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 13–9.
43. Tsitsias T., Toufektzian L., Routledge T., Pilling J. Are there recognized prognostic factors for patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal carcinoma? // Interact CardioVasc Thorac Surg. – 2016. – Vol. 23. – P. 962–9.
44. Suzuki H., Kiyoshima M., Kitabara M., et al. Long-term outcomes after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer // Ann Thorac Surg. – 2015. – Vol. 99. – P. 435–40.
45. Fujimure S., Kondo T., Yamauchi A. et al. A ten – year experience with surgical resection for patients with metastatic lung tumors // Tohoku. j. exp. Med. – 1984. – Vol. 142. – P. 217–225.
46. Petrella F., Diotti C., Rimessi A., Spaggiari L. Pulmonary metastasectomy: an overview // J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9 Suppl 12. – S. 1291–1298.
47. Francis Park-Yun Cheung, Naveed Zeb Alam, Gavin Michael Wright. The Past, Present and Future of pulmonary metastasectomy: a review article // Ann Thorac Cardiovasc Surg. – 2019. – 25. – P. 129–141.
48. Harpole D.H. Jr., Johnson C.M., Wolfe W.G., et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1992. – Vol. 103. – P. 743–8; discussion 748–50.
49. Petersen R.P., Hanish S.I., Haney J.C. et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 133. – P. 104–10.
50. Young E.R., Diakos E., Khalid-Raja M., et al. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis // Clin Otolaryngol. – 2015. – Vol. 40. – P. 208–18.
51. Friedel G., Pastorino U., Ginsberg R.J. et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases // Eur J Cardiothorac Surg. – 2002. – Vol. 22. – P. 335–44.
52. Jun Fan, Dali Chen, Heng Du, Cheng Shen, Guowei Che. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis // J Thorac Dis. – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 1441–1451.

53. Kim T., Abn J.H., You D., et al. Pulmonary Metastectomy Could Prolong Overall Survival in Select Cases of Metastatic Urinary Tract Cancer // *Clin Genitourin Cancer*. – 2015. – Vol. 13. – P. e297–304.
54. Yongsbeng Zhao, Jian Li, Chuan Li, Jun Fan, Lunxu Liu. Prognostic factors for overall survival after lung metastectomy in renal cell cancer patients: A systematic review and meta-analysis // *International Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 41. – P. 70–77.
55. Fan Dong, Yifan Shen, Fengbin Gao, Tianyuan Xu, Xianjin Wang, Xiaobua Zhang, Shan Zhong, Minguang Zhang, Shanwen Chen, Zhoujun Shen. Prognostic value of site-specific metastases and therapeutic roles of surgery for patients with metastatic bladder cancer: a population-based study // *Cancer Management and Research*. – 2017. – Vol. 9. – P. 611–626.
56. Liu D., Abolboda A., Burt M.E. et al. Pulmonary metastectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience // *Ann Thorac Surg*. – 1998. – Vol. 66. – P. 1709–14.
57. Londero F., Grossi W., Morelli A., et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for treatment of pulmonary metastases. A systematic review of literature // *Future Sci OA*. – 2020. – Vol. 6, № 5. – P. FSO471. Published 2020 Apr 15.
58. Meritxell Molla, Julen Fernandez-Plana, Santiago Albiol et al. Limited Liver or Lung Colorectal Cancer Metastases. Systemic Treatment, Surgery, Ablation or SBRT // *J. Clin. Med*. – 2021. – Vol. 10. – P. 2131.
59. Blackmon S.H., Stephens E.H., Correa A.M., et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastectomy for colorectal cancer // *Ann Thorac Surg*. – 2012. – Vol. 94. – P. 1802.
60. Welter S., Jacobs J., Krbek T., Krebs B., Stamatis G. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer // *Ann Thorac Surg*. – 2007. – Vol. 84, № 1. – P. 203–210.
61. Masatsugu Hamaji, Fengshi Chen, Ei Miyamoto, Takeshi Kondo, Keiji Obata, Hideki Motoyama, Kyoko Hijiya, Toshi Menju, Akibiro Aoyama, Toshibiko Sato, Makoto Sonobe, Hiroshi Date. Surgical and Non-Surgical Management of Repeat Pulmonary Metastasis From Sarcoma Following First Pulmonary Metastectomy // *Surg Today*. – 2016. – Vol. 46, № 11. – P. 1296–300.
62. Yano T., Fukuyama Y., Yokoyama H., Tanaka Y., Miyagi J., Kuminaka S., Asob H., Ichinose Y. Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer // *J Am Coll Surg*. – 1997 Aug. – Vol. 185, № 2. – P. 120–2.
63. Kim H.K., Cho J.H., Lee H.Y. Pulmonary metastectomy for colorectal cancer: how many nodules, how many times? // *World. j. gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, № 20. – P. 6133–6145.
64. Onaitis M.W., D'Amico T.A. Modern Management of Pulmonary Metastases // *Thorac. surg. clin*. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 1–23.
65. Creech O. J.R., Kremenz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit // *Ann Surg*. – 1958 Oct. – Vol. 148, № 4). – P. 616–632.
66. Johnston M.R., Minchen R.F., Dawson C.A. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1995 Aug. – Vol. 110, № 2. – P. 368–73.
67. Hendriks J.M., Van Putte B.P., Grootenboers M., Van Boven W.J., Schramel F., Van Schil P.E. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases // *Thorac Surg Clin*. – 2006 May. – Vol. 16, № 2. – P. 185–98.
68. Den Hengst W.A., Hendriks J.M., Van Hoof T., et al. Selective pulmonary artery perfusion with melphalan is equal to isolated lung perfusion but superior to intravenous melphalan for the treatment of sarcoma lung metastases in a rodent model // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2012. – Vol. 42. – P. 341–347; discussion 347.
69. Den Hengst W.A., Hendriks J.M., Balduyck B., Rodrigus I., Vermorken J.B., Lardon F., Versteegh M.I., Braun J., Gelderblom H., Schramel F.M., Van Boven W.J., Van Putte B.P., Birim Ö., Maat A.P., Van Schil P.E. Phase II multicenter clinical trial of pulmonary metastectomy and isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable lung metastases // *J Thorac Oncol*. – 2014 Oct. – Vol. 9, № 10. – P. 1547–53.
70. Тимофеева Е.С. Изолированная химиоперфузия легкого в комбинированном лечении метастатического поражения легких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2011. – 20 с.
71. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Горохов Л.В., Барчук А.С., Мищенко А.В. Непосредственные результаты применения изолированной химиоперфузии легкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения легких // *Вопросы онкологии*. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 960–964.
72. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю., Вэнь Чжан, Тин Ван, Мамонтов О.Ю., Михнин А.Е., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Мищенко А.В., Горохов Л.В. Отдаленные результаты применения изолированной химиоперфузии легкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения легких // *Вопросы онкологии*. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 265–271.
73. Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Калинин П.С., Сенчуков У.М., Пунанов Ю.А. Изолированная химиоперфузия легких и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 40–47.

References

1. McKinnell R.G. Metastasis. The biological basis of cancer. New York, 2006: 50-79.
2. Van Schil P.E., Hendriks J.M., van Putte B.P., Stockman B.A., Lauwers P.R., Ten Broecke P.W., Grootenboers M.J., Schramel F.M. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Mar; 33(3): 487-96. Doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.009. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18226538.

3. [Malaev S.E., Polotsky B.E. Metastaticheskiye opukholi legkikh / Entsiklopediya klinicheskoy onkologii Metastatic lung tumors / Encyclopedia of Clinical Oncology / Ed. M.I. Davydov. M., 2004: 193-195 p. (in Russ)]
4. Van Meerbeeck J.P., Gosselin R., Duyck Ph. Lung metastases: epidemiology, clinical presentation and imaging. Lung metastases and isolated lung perfusion. New York, 2007: 3-25.
5. [Chissov V.I., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V. et al. Metastaticheskiye opukholi legkikh / Metastatic lung tumors / M.; 2009: 160 p. (in Russ)]
6. [Akhmedov B.P. Metastaticheskiye opukholi / Metastatic tumors. Moscow; 1984: 205 p. (in Russ)]
7. Detterbeck F.C., Falen S., Rivera M.P., Halle J.S., Socinski M.A. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. Chest. 2004 Jun; 125(6): 2294-9. Doi: 10.1378/chest.125.6.2294. PMID: 15189954.
8. Murray J.F., Nadel J.A. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia. 2000: 2562 p.
9. [Korobkina E.S. Kompleksnaya lucheovaya diagnostika solitarnykh metastazov v logkikh / Complex beam diagnostics of solitary metastases in the lungs / Extended Abstract of Doctoral (Med.) Dissertation, Moscow; 1996. 112 p. (in Russ)]
10. Sardari N.P., Colpaert C. Molecular biology and pathology of lung metastases. Lung metastases and isolated lung perfusion. New York; 2007: 27-43.
11. Nicolson G.L. Paracrine and autocrine growth mechanisms in tumor metastasis to specific sites with particular emphasis on brain and lung metastasis. Cancer Metastasis Rev. 1993 Sep; 12(3-4): 325-43. Doi: 10.1007/BF00665961. PMID: 8281616.
12. Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat Rev Cancer. 2002 Aug; 2(8): 563-72. Doi: 10.1038/nrc865. PMID: 12154349.
13. Kakiuchi S., Daigo Y., Tsunoda T., Yano S., Sone S., Nakamura Y. Genome-wide analysis of organ-preferential metastasis of human small cell lung cancer in mice. Mol Cancer Res. 2003 May; 1(7): 485-99. PMID: 12754296.
14. [Atanasyan L.A., Rybakova N.I., Poddubny B.K. Metastaticheskiye opukholi legkikh / Metastatic lung tumors. Moscow, 1977: 182 p. (in Russ)]
15. [Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. Klinicheskaya onkopul'monologiya / Clinical pulmonary oncology. Moscow. GEOTAR MEDICINE. 2000: 600 p. (in Russ)]
16. Greelish J.P., Friedberg J.S. Secondary pulmonary malignancy. Surg Clin North Am. 2000 Apr; 80(2): 633-57. Doi: 10.1016/s0039-6109(05)70204-8. PMID: 10836010.
17. Younes R.N., Gross J.L., Taira A.M., Martins A.A., Neves G.S. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients. Clinics (Sao Paulo). 2009; 64(6): 535-41. Doi: 10.1590/s1807-59322009000600008. PMID: 19578657; PMCID: PMC2705143.
18. Nielsen O. Role of systemic treatment in adult soft tissue sarcomas. Eur. j. cancer. 2003; 1(6), suppl: 249-259.
19. [Rozenshtraub L.S., Winner M.G. Differentsial'naya rentgenodiagnostika zabolevaniy organov dykhaniya i sredosteniya: rukovodstvo dlya vrachey / Differential X-ray diagnostics of diseases of the respiratory and mediastinal organs: a guide for doctors: in 2 volumes. Moscow. 1991; V(1): 352 p. (in Russ)]
20. [Tyurin I.E. Radiation diagnostics of metastatic lung lesions. Pulmonology and Allergology. 2011; 1: 22-28 (in Russ)]
21. [Kharchenko V.P., Gurevich L.A., Galil-Ogly G.A., Korobkina E.S., Zapiro G.M. Komp'yuternaia tomografiya pri solitarnykh metastazakh v legkikh / Computerized tomography of solitary lung metastasis]. Vopr Onkol. 1999; 45(1): 29-34. (In Russ)] PMID: 10941362.
22. [Pikin O.V. Metastaticheskiye opukholi logkikh (vozmozhnosti diagnostiki i mesto khirurgicheskogo metoda v lechenii / Metastatic lung tumors (diagnostic possibilities and the place of the surgical method in treatment). Abstract of Doctoral (Med.) Dissertation. Moscow. 2006: 228 p. (in Russ)]
23. Spratt J.S., Meyer J.S., Spratt J.A. Rates of growth of human neoplasms: Part II. J Surg Oncol. 1996 Jan; 61(1): 68-83. Doi: 10.1002/1096-9098(199601)61:1<68::aid-jso2930610102>3.0.co;2-e. PMID: 8544465.
24. Poullis M., Littler J., Gosney J. Biology of colorectal pulmonary metastasis: implications for surgical resection. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Feb; 14(2): 140-2. Doi: 10.1093/icvts/ivr050. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22159245; PMCID: PMC3279968.
25. [Negovsky N.P. Metastaticheskiye opukholi legkikh (klinika, diagnostika i lecheniye) / Metastatic lung tumors (clinical picture, diagnosis and treatment). Abstract of Doctoral (Geol.-Min.) Dissertation, Moscow. 1951: 203 p. (in Russ)]
26. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995 Jan; 13(1): 8-10. Doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8. PMID: 7799047.
27. Niibe Y., Kazumoto T., Toita T., Yamazaki H., Higuchi K., Ii N., Suzuki K., Uno T., Tokumaru S., Takayama M., Sekiguchi K., Matsumoto Y., Michimoto K., Oguchi M., Hayakawa K. Frequency and characteristics of isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical carcinoma in Japan: a multi-institutional study. Gynecol Oncol. 2006 Nov; 103(2): 435-8. Doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.034. Epub 2006 May 4. PMID: 16677691.
28. [Amiraliev A.M. Lecheniye bol'nykh s metastazami raka pochki v logkikh / Treatment of patients with metastases of kidney cancer in the lungs. Extended Abstract of Doctoral (Med.) Dissertation. Moscow. 2011: 113 p. (in Russ)]
29. Lothaire P. Treatment of lung metastases / P. Lothaire, D. Dequanter, M. Bohyn // Lung metastases isolated lung perfusion. New York. 2007: 45-60.

30. *Thomford N.R., Woolner L.B., Clagett O.T.* The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965; 49: 357-63 PMID: 14265951.
31. *Salab S., Ardisson F., Gonzalez M., Gervaz P., Riquet M., Watanabe K., Zabaleta J., Al-Rimawi D., Toubasi S., Massad E., Lisi E., Hamed O.H.* Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastasis: pooled analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(6): 1844-50. Doi: 10.1245/s10434-014-4173-9. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25326396.
32. *Pastorino U., Buyse M., Friedel G., Ginsberg R.J., Girard P., Goldstraw P., Johnston M., McCormack P., Pass H., Putnam J.B. Jr.* International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Jan; 113(1): 37-49. Doi: 10.1016/s0022-5223(97)70397-0. PMID: 9011700.
33. *Erbunmwunsee L., Tong B.C.* Preoperative evaluation and indications for pulmonary metastasectomy. *Thorac Surg Clin.* 2016; 26: 7-12. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.09.002.
34. *Hendriks J.M., Romijn S., Van Putte B., Eyskens E., Vermorken J.B., Van Marck E., Van Schil P.E.* Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg.* 2001 Nov-Dec; 101(6): 267-72. PMID: 11868501.
35. *Bezzi M., Forte A., Nasti G., D'Urso A., Lorusso R., Urbano V., Vietri F., Beltrami V.* Il trattamento chirurgico delle metastasi polmonari: esperienza su 108 casi [Surgical treatment of lung metastasis: experience with 108 cases]. *G Chir.* 2003 Oct; 24(10): 351-6. Italian. PMID: 14722995.
36. *Inoue M., Obata M., Iuchi K., Matsumura A., Ideguchi K., Yasumitsu T., Nakagawa K., Fukubara K., Maeda H., Takeda S., Minami M., Ohno Y., Matsuda H.* Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jul; 78(1): 238-44. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.017. PMID: 15223436.
37. *Pfannschmidt J., Dienemann H., Hoffmann H.* Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007 Jul; 84(1): 324-38. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.02.093. PMID: 17588454.
38. *Pfannschmidt J., Hoffmann H., Dienemann H.* Thoracic metastasectomy for nonseminomatous germ cell tumors. *J Thorac Oncol.* 2010 Jun; 5(6 Suppl 2): S182-6. Doi: 10.1097/JTO.0b013e3181dcf908. PMID: 20502259.
39. *Chang Y.Y., Lin J.K., Lin T.C., Chen W.S., Jeng K.J., Yang S.H., Wang H.S., Lan Y.T., Lin C.C., Liang W.Y., Chang S.C.* Impact of KRAS mutation on outcome of patients with metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2014 Oct; 61(135): 1946-53. PMID: 25713893.
40. *Pereira A.A., Rego J.F., Morris V., Overman M.J., Eng C., Garrett C.R., Boutin A.T., Ferrarotto R., Lee M., Jiang Z.Q., Hoff P.M., Vauthey J.N., Vilar E., Maru D., Kopetz S.* Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015 Feb 3; 112(3): 424-8. Doi: 10.1038/bjc.2014.619. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25535726; PMCID: PMC4453646.
41. *Younes R.N., Fares A.L., Gross J.L.* Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Feb; 14(2): 156-61. Doi: 10.1093/icvts/ivr076. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22159255; PMCID: PMC3279984.
42. *Lumachi F., Chiara G.B., Tozzoli R., Del Conte A., Basso S.M.* Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2016 Jan; 36(1): 13-9. Erratum in: *Anticancer Res.* 2016 May; 36(5): 2629. Del Conte A, Alessandro [corrected to Del Conte, Alessandro]. PMID: 26722023.
43. *Tsitsias T., Toufektzian L., Routledge T., Pilling J.* Are there recognized prognostic factors for patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016 Dec; 23(6): 962-969. Doi: 10.1093/icvts/ivw273. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27572615.
44. *Suzuki H., Kiyoshima M., Kitabara M., Asato Y., Amemiya R.* Long-term outcomes after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015 Feb; 99(2): 435-40. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.027. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25499475.
45. *Fujimura S., Kondo T., Yamauchi A., Handa M., Okabe T., Shionozaki F., Saito R., Ichinose T., Akaogi E., Nakada T.* A ten-year experience with surgical resection for patients with metastatic lung tumors. *Tohoku J Exp Med.* 1984 Feb; 142(2): 217-25. Doi: 10.1620/tjem.142.217. PMID: 6719454.
46. *Petrella F., Diotti C., Rimessi A., Spaggiari L.* Pulmonary metastasectomy: an overview. *J Thorac Dis.* 2017 Oct; 9(Suppl 12): S1291-S1298. Doi: 10.21037/jtd.2017.03.175. PMID: 29119017; PMCID: PMC5653506.
47. *Cheung F.P., Alam N.Z., Wright G.M.* The Past, Present and Future of Pulmonary Metastasectomy: A Review Article. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Jun 20; 25(3): 129-141. Doi: 10.5761/atcs.ra.18-00229. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30971647; PMCID: PMC6587129.
48. *Harpole D.H. Jr., Johnson C.M., Wolfe W.G., George S.L., Seigler H.F.* Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Apr; 103(4): 743-8; discussion 748-50. PMID: 1548916.
49. *Petersen R.P., Hanish S.I., Haney J.C., Miller C.C. 3rd, Burfeind W.R. Jr., Tyler D.S., Seigler H.F., Wolfe W., D'Amico T.A., Harpole D.H. Jr.* Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jan; 133(1): 104-10. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.065. PMID: 17198792.
50. *Young E.R., Diakos E., Khalid-Raja M., Mebanna H.* Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2015 Jun; 40(3): 208-18. Doi: 10.1111/coa.12348. PMID: 25358605.

51. Friedel G., Pastorino U., Ginsberg R.J., Goldstraw P., Johnston M., Pass H., Putnam J.B., Toomes H. International Registry of Lung Metastases, London, England. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Sep; 22(3): 335-44. Doi: 10.1016/s1010-7940(02)00331-7. PMID: 12204720.

52. Fan J., Chen D., Du H., Shen C., Che G. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015 Aug; 7(8): 1441-51. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.10. PMID: 26380770; PMCID: PMC4561263.

53. Kim T., Abn J.H., You D., Jeong I.G., Hong B., Hong J.H., Abn H., Lee J.L. Pulmonary Metastasectomy Could Prolong Overall Survival in Select Cases of Metastatic Urinary Tract Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Aug; 13(4): e297-e304. Doi: 10.1016/j.clgc.2015.04.013. Epub 2015 May 2. PMID: 26007709.

54. Zhao Y., Li J., Li C., Fan J., Liu L. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 May; 41: 70-77. Doi: 10.1016/j.ijso.2017.03.062. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28351779.

55. Dong F., Shen Y., Gao F., Xu T., Wang X., Zhang X., Zhong S., Zhang M., Chen S., Shen Z. Prognostic value of site-specific metastases and therapeutic roles of surgery for patients with metastatic bladder cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res*. 2017 Nov 14; 9: 611-626. Doi: 10.2147/CMAR.S148856. PMID: 29180897; PMCID: PMC5694197.

56. Liu D., Abolboda A., Burt M.E., Martini N., Bains M.S., Downey R.J., Rusch V.W., Bosl G.J., Ginsberg R.J. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg*. 1998 Nov; 66(5): 1709-14. Doi: 10.1016/s0003-4975(98)00940-0. PMID: 9875776.

57. Londero F., Grossi W., Morelli A., Parise O., Masullo G., Tetta C., Livi U., Maessen J.G., Gelsomino S. Surgery versus stereotactic radiotherapy for treatment of pulmonary metastases. A systematic review of literature. *Future Sci OA*. 2020 Apr 15; 6(5): FSO471. Doi: 10.2144/fsoa-2019-0120. PMID: 32518686; PMCID: PMC7273364.

58. Molla M., Fernandez-Plana J., Albiol S., Fondevila C., Vollmer I., Cases C., Garcia-Criado A., Capdevila J., Conill C., Fundora Y., Fernandez-Martos C., Pineda E. Limited Liver or Lung Colorectal Cancer Metastases. Systemic Treatment, Surgery, Ablation or SBRT. *J Clin Med*. 2021 May 14; 10(10): 2131. Doi: 10.3390/jcm10102131. PMID: 34069240; PMCID: PMC8157146.

59. Blackmon S.H., Stephens E.H., Correa A.M., Hofstetter W., Kim M.P., Mehran R.J., Rice D.C., Roth J.A., Swisher S.G., Walsh G.L., Vaporciyan A.A. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012 Dec; 94(6): 1802-9. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.014. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23063195.

60. Welter S., Jacobs J., Krbek T., Krebs B., Stamatis G. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jul; 84(1): 203-10. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.03.028. PMID: 17588413.

61. Hamaji M., Chen F., Miyamoto E., Kondo T., Ohata K., Motoyama H., Hijiya K., Menju T., Aoyama A., Sato T., Sonobe M., Date H. Surgical and non-surgical management of repeat pulmonary metastasis from sarcoma following first pulmonary metastasectomy. *Surg Today*. 2016 Nov; 46(11): 1296-300. Doi: 10.1007/s00595-016-1312-x. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26892332.

62. Yano T., Fukuyama Y., Yokoyama H., Tanaka Y., Miyagi J., Kuninaka S., Asob H., Ichinose Y. Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 1997 Aug; 185(2): 120-2. Doi: 10.1016/s1072-7515(97)00032-x. PMID: 9249078.

63. Kim H.K., Cho J.H., Lee H.Y., Lee J., Kim J. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: how many nodules, how many times? *World J Gastroenterol*. 2014 May 28; 20(20): 6133-45. Doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6133. PMID: 24876735; PMCID: PMC4033452.

64. Onaitis M.W., D'Amico T.A. Modern Management of Pulmonary Metastases. *Thorac Surg Clin*. 2016 Feb; 26(1): xi. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.10.001. PMID: 26611517.

65. Creech O.J.R., Kremenz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958 Oct; 148(4): 616-32. Doi: 10.1097/0000658-195810000-00009. PMID: 13583933; PMCID: PMC1450870.

66. Johnston M.R., Minchen R.F., Dawson C.A. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Aug; 110(2): 368-73. PubMed PMID: 7637354.

67. Hendriks J.M., Van Putte B.P., Grootenboers M., Van Boven W.J., Schramel F., Van Schil P.E. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases. *Thorac Surg Clin*. 2006 May; 16(2): 185-98, vii. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2005.11.003. PMID: 16805207.

68. Den Hengst W.A., Hendriks J.M., Van Hoof T., Heytens K., Guetens G., de Boeck G., Lardon F., Van Schil P.E. Selective pulmonary artery perfusion with melphalan is equal to isolated lung perfusion but superior to intravenous melphalan for the treatment of sarcoma lung metastases in a rodent model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Aug; 42(2): 341-7; discussion 347. Doi: 10.1093/ejcts/ezs017. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22345285.

69. den Hengst W.A., Hendriks J.M., Balduyck B., Rodrigus I., Vermorken J.B., Lardon F., Versteegh M.I., Braun J., Gelderblom H., Schramel F.M., Van Boven W.J., Van Putte B.P., Birim Ö, Maat A.P., Van Schil P.E. Phase II multicenter clinical trial of pulmonary metastasectomy and isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable lung metastases. *J Thorac Oncol*. 2014 Oct; 9(10): 1547-53. Doi: 10.1097/JTO.0000000000000279. PMID: 25105436.

70. [Timofeeva E.S. Izolirovannaya khimioterapiya legkogo v kombinirovannom lechenii metastaticheskogo porazheniya legkikh. / Isolated chemoperfusion of the lung in the combined treatment of metastatic lesions of the lungs / Extended Abstract of Cand.Sci (Med.) Dissertation, Saint-Petersburg, N.N.Petrov Res. Inst. of onc. 2011: 143 p. (in Russ)]

71. [Levchenko E.V., Kalinin P.S., Senchik K.Y., Mamontov O.Y., Gorokhov L.V., Barcbuk A.S., Mishchenko A.V. Immediate results of isolated chemoperfusion of the lung with melphalan and cisplatin in combination with metastasectomy in treatment for resectable metastatic lung lesions. *Vopr Onkol.* 2015; 61(6): 960-4. (in Russ)] PMID: 26995987.

72. [Levchenko E.V., Kalinin P.S., Senchik K.Y., Ven C., Tin V., Mamontov O.Y., Mikhlin A.E., Barcbuk A.S., Lemekhov V.G., Mishchenko A.V., Gorokhov L.V. Long-term results of isolated chemoperfusion of the lung with melphalan and cisplatin in combination with metastasectomy in treatment for resectable metastatic lung lesion. *Vopr Onkol.* 2016; 62(2): 265-71. (in Russ)] PMID: 30452857.

73. Levchenko E.V., Gumbatova E.D., Kuleva S.A., Senchik K.Yu., Mamontov O.Yu., Kalinin P.S., Senchurov U.M., Punanov Yu.A. Isolated chemoperfusion of the lungs and pleura as a method of treatment in children with common forms of solid tumors of bone tumors. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019; 6(1): 40-7.