

*А.Е. Михнин<sup>1,2</sup>, Ван Тин<sup>1</sup>, Т.В. Дубинина<sup>1</sup>, О.Ю. Мамонтов<sup>1</sup>, Е.В. Левченко<sup>1,2</sup>,  
В.Е. Левченко<sup>3</sup>*

## **Изолированные легочные метастазы: эволюция технологий лечения**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,

<sup>2</sup>СЗГМУ им. И.И. Мечникова,

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург

Легкое является наиболее часто поражаемым органом при метастазировании. У многих больных, успешно излеченных от первичной злокачественной опухоли, легочные метастазы в течение длительного времени могут оставаться единственным, а иногда и последним проявлением заболевания. Такой клинический вариант диссеминации принято называть изолированным метастатическим поражением легких. Без лечения прогноз для пациентов с легочными метастазами является неблагоприятным: 5-летняя выживаемость не превышает 5%. В обзоре рассматривается развитие технологий лечения изолированного метастатического поражения легких от хирургической метастазэктомии до комбинированных методов высокодозной регионарной химиотерапии.

**Ключевые слова:** изолированные легочные метастазы, метастазэктомия, SBRT, термоабляция, высокодозная регионарная химиотерапия, изолированная химиоперфузия легкого

Легкое является наиболее часто поражаемым органом при метастазировании [8, 69, 76]. У многих больных, успешно излеченных от первичной злокачественной опухоли, легочные метастазы в течение длительного времени могут оставаться единственным, а иногда и последним проявлением заболевания [5, 8]. Такой клинический вариант диссеминации принято называть изолированным метастатическим поражением легких. Без лечения прогноз для пациентов с легочными метастазами является неблагоприятным: 5-летняя выживаемость не превышает 5% [6, 11].

### **Хирургическое лечение легочных метастазов**

До появления цитостатиков хирургический метод оставался единственным способом лечения пациентов с легочными метастазами. На сегодня выполнение метастазэктомии из лёгких при изолированном метастатическом поражении

является общепринятым лечебным подходом [11, 35, 38].

Показаниями к легочной метастазэктомии являются: излеченность первичной опухоли, отсутствие внелегочных метастазов, возможность полного удаления метастатических очагов и достаточные сердечно-лёгочные резервы пациента [11, 26, 43]. К противопоказаниям для метастазэктомии чаще всего относят наличие плеврального выпота и признаков поражения внутригрудных лимфатических узлов [46].

Однако результаты только хирургического лечения не могут быть расценены как удовлетворительные. Так, при удалении изолированных легочных метастазов меланомы пятилетняя выживаемость составляет всего 35% [66], злокачественных опухолей головы и шеи — 26-59% [67], сарком мягких тканей — 29-37% [17, 56], колоректального рака 39 — 46% [63, 76], остеосарком — 38-49% [45], рака почки — 35-47% [42].

Результаты одного из таких исследований при метастатическом колоректальном раке указывают, что метастазэктомия значительно повышает общую и безрецидивную выживаемость. Общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила соответственно 36%, 26% и 22% [55]. В другом исследовании, охватывающем 760 метастазэктомий по поводу легочных метастазов саркомы мягких тканей, 34% пациентов прожили пять лет, а 23% — семь лет [18]. В ретроспективном анализе Hornbech et al., включающем данные о 256 легочных метастазэктомиях, пятилетняя выживаемость была самой высокой при карциноме почек — 51,4%, далее следовали карцинома толстой или прямой кишки — 50,3%, меланома — 25% и саркома — 21,7% [38]. Установлено, что независимыми предикторами выживаемости при легочной метастазэктомии являются гистологический тип опухоли, сроки появления метастатических очагов, количество метастазов и размер наибольшего узла [80].

Основной причиной неудовлетворительных результатов метастазэктомий является высокая частота локальных рецидивов в оперированном

легком, которая достигает 41% — 68% [35, 55, 56]. Повторное удаление метастатических очагов возможно, но ограничивается допустимым пределом снижения функции внешнего дыхания. На основании опыта 86 повторных метастазэктомий у больных саркомами мягких тканей Weiser et al. сообщают о 36% 5-летней выживаемости, относя к факторам неблагоприятного прогноза число метастазов больше трех, размеры наибольшего узла более 2 см и высокую степень злокачественности [75].

### **Физические методы абляции легочных метастазов**

#### ***Стереотаксическая лучевая терапия***

В последние годы все большую роль в лечении солитарных легочных метастазов приобретает стереотаксическая лучевая терапия (SBRT— Stereotactic Body Radiation Therapy), которая представляет собой технологию прецизионной фокусировки облучения на опухолевый очаг при минимальном воздействии на прилежащие ткани. Применение SBRT у пациентов с солитарными метастазами в легких дает результаты, сходные с хирургической резекцией, хотя долгосрочные данные пока недоступны [15, 23, 33]. На сегодняшний день SBRT является наиболее эффективной неинвазивной технологией локального лечения для пациентов с солитарными легочными метастазами. Показатель локального контроля варьирует от 67% до 92% при использовании различных схем фракционирования дозы [37, 39, 48, 49]. Большинство исследователей считает, что стереотаксическая ЛТ обеспечивает сопоставимый с хирургической резекцией уровень локального контроля [48, 49, 53, 62].

#### ***Локальная термоабляция***

К достижениям последних лет относятся технологии локальной тепловой абляции: радиочастотной, микроволновой и лазерной, а также метод холодной абляции — криодеструкция [13, 44, 78]. Все эти методы основаны на введении в метастатический узел под КТ-контролем одного или нескольких электродов, световода или криозонда, создающих зону локального нагрева или замораживания, которая вызывает потерю жизнеспособности опухолевых клеток. На сегодняшний день в литературе нет рандомизированных исследований, позволяющих оценить роль и место этих технологий в ряду существующих методов лечения. В рекомендациях по термоабляции первичных и метастатических опухолей легких (2018 г.) отмечается, что возможно использование этой технологии при лечении легочных метастазов сарком, рака почки, молоч-

ной железы, колоректального рака, меланомы и гепатоцеллюлярной карциномы при количестве унilaterальных очагов менее четырех и максимальном диаметре до 5 см [77]. В большинстве публикаций, посвященных применению термоабляции для лечения легочных метастазов, отмечаются ближайшие результаты, сопоставимые с хирургическим удалением [13, 28, 36]. Следует отметить, что физические методы абляции, как и хирургическая метастазэктомия, не решают проблемы легочных микрометастазов, являющихся источником локальных рецидивов.

### ***Системная химиотерапия***

Химиотерапия оказалась высокоэффективной стратегией лечения метастазов опухолей яичка, остеогенной саркомы и карциномы молочной железы. При метастазах рака желудка, толстой кишки и сарком мягких тканей химиотерапия в большинстве случаев малоэффективна [7, 10, 11]. С появлением современных, более эффективных препаратов системная химиотерапия в самостоятельном варианте использования способствовала некоторому улучшению выживаемости пациентов с метастазами в легких [12, 52, 65]. Так, 5-летняя общая выживаемость пациентов с легочными метастазами колоректального рака оставалась практически неизменной до конца 20 века и только в последние десятилетия существенно повысилась. При анализе результатов лечения до 2000 года 5-летняя выживаемость составляла около 35%, а после 2000 — более 63% [38, 55, 56].

### **Системная химиотерапия с метастазэктомией**

#### ***Неoadьювантная химиотерапия***

Теоретически можно было бы ожидать положительный эффект от химиотерапии, проводимой до метастазэктомии, однако пока еще нет убедительных данных, подтверждающих повышение выживаемости по сравнению с только хирургическим вмешательством [80]. В одном из недавних исследований по комбинированному лечению больных с легочными метастазами остеогенной саркомы, неoadьювантная химиотерапия оценивается авторами как фактор, значительно улучшающий прогноз [45].

Важной особенностью предоперационной химиотерапии является возможность определения чувствительности опухоли к применяемому цитостатику и оценки лечебного патоморфоза [74]. Кроме того, если на фоне неoadьювантной химиотерапии развиваются экстрапульмональные метастазы или новые очаги в лёгких, хирургическое вмешательство становится противопоказанным [55].

**Адьювантная химиотерапия**

Ожидалось, что применение адьювантной химиотерапии в дополнение к метастазэктомии может значительно повысить выживаемость. Тем не менее, эффективность адьювантной химиотерапии до сих пор не подтверждена. Некоторые ретроспективные обзоры демонстрируют лучшие результаты адьювантной химиотерапии [58], в то время как по другим данным существенных различий не отмечается [17, 42, 79]. Низкую эффективность адьювантной химиотерапии большинство авторов связывают с невозможностью создания эффективных лечебных концентраций цитостатика [34, 35].

**Высокодозная химиотерапия**

Были немногочисленные попытки применения высокодозной неадьювантной химиотерапии при саркоме конечностей с синхронными легочными метастазами [14] и легочных метастазах рака прямой кишки [68]. В кооперативном исследовании German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group [41] изучалась эффективность неадьювантной химиотерапии остеосаркомы с синхронными в т.ч. легочными метастазами у 202 больных. Пятилетняя выживаемость составила 29%, 10-летняя — 24%. Авторы отмечают, что важнейшим прогностическим фактором было число легочных метастазов. Прогноз резко ухудшался при наличии четырех и более метастатических узлов. К аналогичным выводам пришли Vacci et al., изучавшие неадьювантную химиотерапию, которая включала цисплатин, адриамицин и высокие дозы ифосфамида и метотрексата [14]. Недавнее альтернативное исследование неадьювантной терапии остеосарком без использования высоких доз метотрексата продемонстрировало примерно такую же эффективность: общая 5-летняя выживаемость больных составила 28,1% [51].

**Регионарная химиотерапия**

Другим путем повышения локальных концентраций цитостатиков являются технологии регионарной химиотерапии, к которым относятся малоинвазивные методики селективной химиоперфузии (инфузии) легочной артерии, химиоэмболизации ветвей легочной артерии и хирургическая технология изолированной химиоперфузии легкого [71].

В эксперименте на животных болюсное введение цитостатика непосредственно в легочную артерию на стороне поражения вызывало существенное повышение легочной концентрации препарата в легком в течение 20-30 мин. по сравнению с внутривенным введением [20, 21]. Еще большее увеличение экспозиции наблюдается при использовании баллонного obtуратора,

ограничивающего кровоток [30, 32]. Методика химиоэмболизации смесью цитостатика с рассасывающимися микрогранулами, блокирующими капиллярный кровоток, также значительно увеличивает экспозицию [72, 73]. Достоинством этих методик является малая инвазивность, поскольку доступ в легочную артерию осуществляется катетеризацией бедренной или плечевой вены. Основным недостатком является системная токсичность, обусловленная поступлением всей вводимой дозы цитостатика в системный кровоток.

**Изолированная химиоперфузия легкого без метастазэктомии**

Изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ) является хирургическим вариантом высокодозной регионарной химиотерапии с ограничением поступления цитостатика в системный кровоток. Системная токсичность резко снижается в результате отключения легкого от кровообращения на время процедуры, отмывания сосудистого русла легкого от цитостатика в конце перфузии и благодаря применению специальных технических приемов для уменьшения утечки препарата в кровоток.

В 1958 году Oscar Creech et al. у неоперабельных больных раком легкого, с целью воздействия на опухоль сверхвысокими дозами цитостатика, впервые использовали метод изолированной химиоперфузии обоих легких (ИХПЛ) в условиях искусственного кровообращения [19]. После 7 технически сложных операций у тяжелых пациентов и полученных неудовлетворительных результатов от данной методики было решено отказаться.

Безопасное использование технологии ИХПЛ стало возможно лишь после её модификации в направлении перфузии одного легкого без использования аппарата искусственного кровообращения. С 1980 года начато применение данной методики у ограниченного числа больных (от 3 до 16 в отдельных публикациях) для лечения легочных метастазов саркомы [47, 54, 59] бронхоальвеолярной карциномы [40], меланомы и почечно-клеточного рака [54]. В качестве химиотерапевтического агента использовали мустарген [19], доксорубицин [40, 47, 59], TNF альфа [54] и цисплатин [40, 59]. Так в исследовании Burt et al. восемь пациентов с нерезектабельными изолированными метастазами саркомы были подвергнуты ИХПЛ доксорубицином в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> [16]. Полных либо частичных ремиссий не отмечено. Тем не менее, полученные неудовлетворительные результаты побуждали к развитию методики и поиску новых идей ее использования.

### Изолированная химиоперфузия легкого с метастазэктомией

В 1996 году Ratto et al. была опубликована статья о новой технологии комбинированного лечения, заключающейся в метастазэктомии с последующей изолированной химиоперфузией легкого [61]. Шести больным с легочными метастазами саркомы мягких тканей производилась ИХПЛ цисплатином в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в течение 60 минут при температуре 37-37,5°C. После выполнения перфузии легкого у всех пациентов проводилось удаление метастатических очагов. У двух больных через 48 часов после завершения перфузии развился отек легкого в одном случае потребовавший респираторной поддержки. Было установлено, что концентрация цисплатина в большом круге кровообращения была в 43 раза ниже, чем в перфузионном растворе [61]. На сегодняшний день ИХПЛ рассматривается как важнейший компонент комбинированного лечения, направленный на предотвращение местных рецидивов. Методика используется в лечении легочных метастазов сарком различного происхождения и ряда других опухолей [34, 64].

В исследовании Schröder et al. для гипертермической ИХПЛ с метастазэктомией при резектабельном метастатическом поражении легких саркомой также использовался цисплатин [64]. У двух пациентов имелось билатеральное поражение легких, а у двух других метастатические изменения локализовались только в одной доле. При этом больным, с унилобарным поражением выполнялась изолированная перфузия только пораженной доли. Цисплатин применяли в дозе 70 мг/м<sup>2</sup>. Химиоперфузия одной доли продолжалась от 21 до 39 мин., всего легкого — в течение 40 минут. Температура раствора составляла 41,4±0,3°C. Метастазэктомия выполнялась до начала ИХПЛ. По мнению авторов, необходима именно такая последовательность действий, поскольку перфузия вызывает отечность легочной ткани, затрудняющую пальпаторное выявление небольших метастатических узлов [64]. Системных токсических реакций, связанных с использованием цисплатина, не отмечено ни у одного больного. У всех пациентов были зафиксирована локальная легочная токсичность первой (у трех больных) и второй (у одного больного) степени, которая проявлялась развитием отека легкого или перфузированной доли [64].

Для лечения больных с резектабельным изолированным метастатическим поражением легких Hendriks et al. использовали мелфалан [34]. Целью первой фазы исследования являлся поиск максимально переносимой дозы. Шестнадцати пациентам было проведено 23 ИХПЛ. У пяти больных имелось двустороннее мета-

статическое поражение легких, в связи с чем им были выполнены двухэтапные операции. В данном исследовании всем больным выполнялось хирургическое удаление метастатических очагов после проведения ИХПЛ в отличие от методики Schröder et al., когда метастазэктомия предшествовала перфузии легкого [64]. По мнению авторов, выполнение перфузии легкого до метастазэктомии более обосновано, поскольку процедура проводится в условиях полной гепаринизации и, если ИХПЛ осуществляется после метастазэктомии, могут возникать кровотечения в местах ушивания легочной паренхимы. В данном исследовании для перфузии использовали мелфалан в фиксированных дозах 15, 30, 45 и 60 мг вне зависимости от площади поверхности тела пациента или каких-либо других факторов. С каждой дозировкой мелфалана ИХПЛ производилась при температуре раствора 37°C или 42°C в течение 30 минут. В ходе операции проводили отбор образцов венозной крови для измерения утечки мелфалана в системный кровоток. При исследовании проб, полученных во время и после операции, была выявлена минимальная системная концентрация мелфалана. После ИХПЛ у больных были зафиксированы различные рентгенологические изменения в легких. Так, у трех пациентов в течение недели после операции сохранялся перифокальный отек ткани легкого в местах метастазэктомии. В послеоперационном периоде у одного больного выявлена долевая пневмония, которая была успешно излечена антибиотиками. Небольшой верхушечный пневмоторакс развился у двух пациентов после удаления плевральных дренажей, в одном случае было выполнено повторное дренирование плевральной полости. У одного больного в послеоперационном периоде возникло кровотечение, потребовавшее реторакотомии. У двух пациентов, которым перфузия легкого проводилась мелфаланом в дозе 60 мг при температуре 37°C, развился отек всего легкого, зафиксированный рентгенологически. Учитывая возникновение перечисленных выше осложнений, было установлено, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии легкого составляет 60 мг при температуре 37°C и 45 мг при температуре 42°C [34].

В 2007 году этой же группой авторов были опубликованы результаты дополнительного исследования по изучению токсичности мелфалана при гипертермии [29]. Семи больным было произведено 8 ИХПЛ мелфаланом в дозе от 15 мг до 45 мг при температуре раствора 42°C. После процедуры всем пациентам производилось хирургическое удаление метастатических очагов из ткани легкого. В отличие от

предыдущего исследования у трех больных после гипертермической ИХПЛ течение послеоперационного периода осложнилось развитием эмпиемы плевры, рабдомиолизом и послеоперационным кровотечением. Летальных исходов не было, но возникновение данных осложнений сказалось на сроках госпитализации. В связи с этим авторы воздержались от дальнейшего проведения гипертермических перфузий легкого мелфаланом, определив максимально переносимую дозу мелфалана в 45 мг при температуре 37°C вне зависимости от антропометрических показателей пациентов [29]. В параллельном фармакокинетическом исследовании, выполненном теми же авторами, было показано, что между вводимой дозой мелфалана, экспозицией (AUC) и концентрацией препарата в легочной ткани существует статистически значимая корреляция [31].

При ИХПЛ легкое полностью изолируют от системной циркуляции путем временного пережатия легочной артерии и легочных вен на стороне операции и вводят катетры в их дистальные отделы. На время перфузии также пережимают все доступные бронхиальные сосуды. Отключенное сосудистое русло легкого перфузируют высокими дозами цитостатиков. Данная техника позволяет добиться максимальной изоляции легкого с утечкой в системный кровоток, не превышающей 1-2% от введенной дозы цитостатика [1, 9]. На сегодняшний день для ИХПЛ наиболее часто используют препараты мелфалан и цисплатин [29, 61, 64]. Изолированная перфузия позволяет создавать в ткани легкого существенно более высокие концентрации цитостатика по сравнению с системным лечением [70]. Данная методика, несмотря на сложности технического исполнения, связанные с созданием изолированного перфузионного контура в малом круге кровообращения, оказалась относительно безопасной и хорошо воспроизводимой [34, 40].

Наибольший зарубежный опыт применения метастазэктомии с ИХПЛ представлен в работе den Hengst et al. [22]. Авторы сообщают о 62 ИХПЛ мелфаланом у 50 больных с легочными метастазами. Трехлетняя общая выживаемость при лечении метастазов колоректального рака равнялась 62%, метастазов саркомы — 48%.

В настоящее время в России 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% [9]. В 2016 г. опубликованы данные о результатах 101 изолированной химиоперфузии

у 74 больных с 5-летней безрецидивной выживаемостью 45% [2, 3]. В клинике НМИЦ онкологии также накоплен опыт использования ИХПЛ у детей с интраторакальными метастазами саркомы Юинга [4]. Выполнено 36 метастазэктомий с изолированной химиоперфузией легкого и 9 метастазэктомий и плеврэктомий с изолированной химиоперфузией плевральной полости. Количество удаленных очагов достигало 56, составляя в среднем 9. Летальных исходов во время операции и послеоперационном периоде не было. Трехлетняя общая выживаемость составила 65,5%, безрецидивная выживаемость равнялась 40,5% [4].

### Заключение

Таким образом, на сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения изолированного метастатического поражения легких является технология метастазэктомии с ИХПЛ, возможности которой окончательно не изучены. Необходимы дополнительные исследования эффективности ИХПЛ с метастазэктомией при лечении отдельных нозологических форм (в первую очередь сарком и колоректального рака), выбора оптимального цитостатика, индивидуализации дозы. Дальнейшее развитие этой технологии возможно в направлении изолированной иммунохимиоперфузии легкого цитостатиком в сочетании с иммунопрепаратами, например, TNF-α. Такая комбинация успешно применяется для изолированной перфузии конечностей при меланоме [27].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С., Лемехов В.Г. Изолированная химиоперфузия лёгкого по поводу метастазов солидных опухолей // Онкохирургия. — 2012. — Т. 4. — С. 46–53.
2. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю. и др. 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.
3. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю. и др. 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.
4. Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А. и др. Изолированная химиоперфузия легких и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей опухолей костей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2019. — Т. 6. — № 1. — С. 40-47.

5. Малаев С.Г., Полоцкий Б.Е. Метастатические опухоли легких // Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. акад. М.И. Давыдова. — М.: 2004. — С. 193–195.
6. Паршин В.Д. Результаты хирургического лечения больных с внутрилегочными метастазами // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М.:, 1990. — 19 с.
7. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // Практическая медицина. — 2018. — 688 с.
8. Пикин О.В. Метастатические опухоли лёгких (возможности диагностики и место хирургического метода в лечении) // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Москва. — 2006. — 19 с.
9. Тимофеева Е.С. Изолированная химиоперфузия легкого в комбинированном лечении метастатического поражения легких // Автореф. дисс. канд.мед.наук. — Санкт-Петербург, 2011. — 20 с.
10. Трахтенберг А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. — М., 2000. — 557 с.
11. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Паршин В.Д., Пикин О.В. Современная идеология хирургического лечения метастатических опухолей легких // Хирургия. — 2009. — № 9. — С. 4-12.
12. Airley R. Cancer Chemotherapy Basic Science to the Clinic / R. Airley // Practical Approach Book. — Wiltshire, 2009. — 352 p.
13. de Baere T., Tselikas L., Woodrum D. et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients—Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial—Interim Analysis at 1 Year // J. Thorac. Oncol. — 2015. — Vol. 10(10). — P. 1468-1474.
14. Bacci G., Briccoli A., Ferrari S. et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide // Oncol. Rep. — 2000. — Vol. 7(2). — P. 339-346.
15. Burkon P., Kazda T., Pospisil P. et al. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study // Neoplasma. — 2019. — Vol. 66(2). — P. 315-325.
16. Burt M.E., Liu D., Abolhoda A. et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial // Ann. Thorac. surg. — 2000. — Vol. 69. — P. 1542–1549.
17. Canter R.J., Qin L.X., Downey R.J. et al. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity: a retrospective analysis // Cancer. — 2007. — Vol. 110(9). — P. 2050-2060.
18. Chudgar N.P., Brennan M.F., Munhoz R.R. et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2017. — Vol. 154(1). — P. 319.
19. 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. — Vol. 148(4). — P. 616–632.
20. Demmy T.L., Wagner-Mann C., Allen A. Isolated lung chemotherapeutic infusions for treatment of pulmonary metastases: a pilot study // J. Biomed. Sci. — 2002. — Vol. 9(4). — P. 334-338.
21. 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.
22. Den Hengst W.A., Hendriks J.M., Balduyck B. et al. Phase II multicenter clinical trial of pulmonary metastasectomy and isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable lung metastases //J. Thorac. Oncol. — 2014. — Vol. 9(10). — P. 1547-1553.
23. Dhakal S., Corbin K.S., Milano M.T. et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2012. — Vol. 82(2). — P. 940-945.
24. Diemel K.D., Klippe H.J., Branseheid D. Pulmonary metastasectomy for osteosarcoma: is it justified? Recent Results // Cancer Res. — 2009. — Vol. 179. — P. 183-208.
25. Downey R.J. Surgical treatment of pulmonary metastases // Surg. Oncol. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 8(2). — P. 341-347.
26. Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy // Thorac. Surg. Clin. — 2016. — Vol. 26. — P. 7–12.
27. Eggermont A.M.M., Schraffordt/Koops H., Lausner J. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience // Ann. Surg. — 1996. — Vol. 224. — P. 756-765.
28. Fonck M., Perez J.T., Catena V. et al. Pulmonary Thermal Ablation Enables Long Chemotherapy-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients // Cardiovasc. Intervent. Radiol. — 2018. — Vol. 41(11). — P. 1727-1734.
29. Grootenboers M.J., Schramel F.M., van Boven W.J. et al. Re-evaluation of toxicity and long-term follow-up of isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable pulmonary metastases: a phase I and extension trial //Ann Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 83(3). — P. 1235-1236.
30. Grootenboers M.J., Schramel F.M., Hendriks J.M. et al. Selective pulmonary artery perfusion: a novel method for the treatment of pulmonary malignancies //Acta. Chir. Belg. — 2007. — Vol. 107(4). — P. 361-367.
31. Grootenboers M.J., Hendriks J.M., van Boven W.J. et al. Pharmacokinetics of isolated lung perfusion with melphalan for resectable pulmonary metastases, a phase I and extension trial //J Surg Oncol. — 2007. — Vol. 96(7). — P. 583-589.
32. Grootenboers M.J., Schramela F.M., van Boven W.J. et al. Selective pulmonary artery perfusion followed by blood flow occlusion: New challenge for the treatment of pulmonary malignancies // Lung Cancer. — 2009. — Vol. 63. — P. 400–404.
33. Hara R., Itami J., Kondo T. et al. Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating // Radiother. Oncol. — 2002. — Vol. 63(2). — P. 159-163.
34. Hendriks J.M., Grootenboers M.J., Schramel F.M. et al. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial //Ann Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 78(6). — P. 1919-1926.
35. 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. 267-272.

36. Hiyoshi Y., Miyamoto Y., Kiyozumi Y. et al. CT-guided percutaneous radiofrequency ablation for lung metastases from colorectal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2019. — Vol. 24(3). — P. 288-295.
37. Hof H., Hoess A., Oetzel D. et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases // *Strahlenther Onkol.* — 2007. — Vol. 183(12). — P. 673.
38. Hornbech K., Ravn J., Steinbrüchel D.A. Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006 // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6(10). — P. 1733-1739.
39. Kager L., Zoubek A., Pötschger U. et al. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21(10). — P. 2011-2018.
40. Hoyer M., Roed H., Traberg Hansen A. et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases // *Acta. Oncol.* — 2006. — Vol. 45(7). — P. 823-842.
41. 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. — Vol. 110(2). — P. 368-373.
42. Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A. et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2011. — Vol. 39(2). — P. 167-172. — doi: 10.1016/j.ejcts.2010.05.021.
43. Kondo H., Okumura T., Ohde Y., Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 10(2). — P. 81-89.
44. Kurilova I., Gonzalez-Aguirre A., Beets-Tan R.G. et al. Microwave Ablation in the Management of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2018. — Vol. 41(10). — P. 1530-1544. — doi: 10.1007/s00270-018-2000-6.
45. Li W., Zhang S. Survival of patients with primary osteosarcoma and lung metastases // *J BUON.* — 2018. — Vol. 23(5). — P. 1500-1504.
46. McCormack P., Ginsberg R.J. Current management of colorectal metastases to lung // *Chest Surg Clin N Am.* — 1998. — Vol. 8(1). — P. 119-126.
47. Minchin R.F., Johnston M.R., Aiken M.A., Boyd M.R. Pharmacokinetics of doxorubicin in isolated lung of dogs and humans perfused in vivo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1984. — Vol. 229. — P. 193-198.
48. Milano M.T., Katz A.W., Schell M.C., Philip A., Okunieff P. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 72(5). — P. 1516-1521.
49. Milano M.T., Philip A., Okunieff P. Analysis of patients with oligometastases undergoing two or more curative-intent stereotactic radiotherapy courses // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2009. — Vol. 73(3). — P. 832-837.
50. Murray J.F., Nadel J.A. Textbook of respiratory medicine. — Philadelphia, PA: Saunders. — 2000. — P. 2562.
51. Nataraj V., Rastogi S., Khan S.A. et al. Prognosticating metastatic osteosarcoma treated with uniform chemotherapy protocol without high dose methotrexate and delayed metastasectomy: a single center experience of 102 patients // *Clin. Transl. Oncol.* — 2016. — Vol. 18(9). — P. 937-944. — doi: 10.1007/s12094-015-1467-8.
52. Onaitis M.W., D'Amico T.A. Modern Management of Pulmonary Metastases // *Thorac. Surg. Clin.* — 2016. — Vol. 26 (1):xi. — doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.10.001.
53. Otake S., Goto T. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastasis // *Cancers (Basel).* — 2019. — Vol. 11(2). — pii: E133. — doi: 10.3390/cancers11020133. Review.
54. Pass H.I., Mew D.J., Kranda K.C. et al. Isolated lung perfusion with tumor necrosis factor for pulmonary metastases // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — Vol. 61. — P. 1609-1617.
55. Pastorino U., Buyse M., Friedel G. et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. International Registry of Lung Metastases // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 113(1). — P. 37-43.
56. Pfannschmidt J., Egerer G., Bischof M. et al. Surgical intervention for pulmonary metastases // *Dtsch Arztebl Int.* — 2012. — Vol. 109(40). — P. 645-651. — doi: 10.3238/arztebl.2012.0645.
57. Phillips J.D., Hasson R.M. Surgical management of colorectal lung metastases // *J. Surg. Oncol.* — 2019. — Vol. 119(5). — P. 629-635. — doi: 10.1002/jso.25425
58. Porter G.A., Cantor S.B., Walsh G.L. et al. Cost-effectiveness of pulmonary resection and systemic chemotherapy in the management of metastatic soft tissue sarcoma: a combined analysis from the University of Texas M. D. Anderson and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2004. — Vol. 127(5). — P. 1366-1372.
59. Putnam J.B. Jr. New and evolving treatment methods for pulmonary metastases // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2002. — Vol. 14. — P. 49-56.
60. Quiros R.M., Scott W.J. Surgical treatment of metastatic disease to the lung // *Semin Oncol.* — 2008. — Vol. 35(2). — P. 134-146.
61. Ratto G.B., Toma S., Civalleri D. et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1996. — Vol. 112(3). — P. 614-622.
62. Rusthoven K.E., Kavanagh B.D., Cardenes H. et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27(10). — P. 1579-1584.
63. Salah S., Ardisson F., Gonzalez M. et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastasis: pooled analysis // *Ann Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 22(6). — P. 1844-1850. — doi: 10.1245/s10434-014-4173-9.
64. Schröder C., Fisher S., Pieck A.C. et al. Technique and results of hyperthermic (41 degrees C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 22(1). — P. 41-46.
65. Skinner K.A. Surgical management and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma / K.A. Skinner, M.D. Eilber, E.C. Holmes et al. // *Arch. surg.* — 1992. — Vol. 127. — P. 1065.
66. Schuhan C., Muley T., Dienemann H., Pfannschmidt J. Survival after pulmonary metastasectomy in patients with malignant melanoma // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* —

2011. — Vol. 59(3). — 158-162. — doi: 10.1055/s-0030-1250669.
67. Shiono S., Kawamura M., Sato T. et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas // *Ann Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 88(3). — P. 856-860. — doi:10.1016.
  68. Tsumura I., Kikkawa N. A case of bilateral pulmonary metastasis from rectal cancer successfully treated with resection after high-dose 5'-DFUR plus MMC combination chemotherapy // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1993. — Vol. 20(1). — P. 145-148.
  69. Van Geel A.N., Pastorino U., Jauch K.W. et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77(4). — P. 675-682.
  70. Van Putte B.P., Hendriks J.M., Grootenboers M. et al. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases // *Thorac. Surg. Clin.* — 2006. — Vol. 16(2). — P. 185-198, vii.
  71. Van Schil P.E., Hendriks J.M., van Putte B.P. et al. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2008. — Vol. 33(3). — P. 487-496.
  72. Vogl T.J., Wetter A., Lindemayr S., Zangos S. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemo-embolization: preliminary experience // *Radiology.* — 2005. — Vol. 243. — P. 917-922.
  73. Vogl T.J., Shafinaderi M., Zangos S. et al. Regional chemotherapy of the lung: transpulmonary chemoembolization in malignant lung tumors // *Semin Intervent Radiol.* — 2013. — Vol. 30(2). — P. 176-184.
  74. Wang J., Wu N., Cham M.D. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy // *Cardiopulmonary Imaging.* — 2009. — Vol. 193. — P. 1090-1096.
  75. Weiser M.R., Downey R.J., Leung D.H., Brennan M.F. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma // *J. Am. Coll. Surg.* — 2000. — Vol. 191. — P. 184.
  76. Welter S., Jacobs J., Krbek T. et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 2007. — Vol. 84(1). — P. 203-210.
  77. Ye X., Fan W., Wang H. et al. Expert consensus workshop report: Guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors (2018 edition) // *J. Cancer Res. Ther.* — 2018. — Vol. 14(4). — P. 730-744. — doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_221\_18.
  78. Yevich S., Calandri M., Gravel G. et al. Reiterative Radiofrequency Ablation in the Management of Pediatric Patients with Hepatoblastoma Metastases to the Lung, Liver, or Bone // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2019. — Vol. 42(1). — P. 41-47.
  79. 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.
  80. 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.

*A.E. Mikhlin<sup>1,2</sup>, Wang Ting<sup>1</sup>, T.V. Dubinina<sup>1</sup>,  
O.Y. Mamontov<sup>1</sup>, E.V. Levchenko<sup>1,2</sup>, V.E. Levchenko<sup>3</sup>*

### **Isolated pulmonary metastases: evolution of the treatment technologies**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution «N. N. Petrov's National Medical Research Center of Oncology» the Ministry of Health,

<sup>2</sup>Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov,

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg

The lung is the most commonly attacked organ in metastatic disease. In many patients who were successfully cured of primary cancer, pulmonary metastases for a long time may be the only, and sometimes the final manifestation of the disease. This kind of dissemination is known as isolated lung metastases. The prognosis for untreated patients with pulmonary metastases is unfavorable: 5-year survival does not exceed 5%. This survey considers the evolution of technologies for the treatment of isolated metastatic lung lesions from surgical metastasectomy to combined methods of high-dose regional chemotherapy.

**Key words:** isolated pulmonary metastases, metastasectomy, SBRT, thermal ablation, high-dose regional chemotherapy, isolated lung perfusion

Поступила в редакцию 04.06.2019 г.