

*Т.В. Дубинина, Е.В. Левченко, А.Е. Михнин, О.Ю. Мамонтов*

## **Изолированное метастатическое поражение легких: обзор прогностических критериев для хирургического лечения**

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

**В настоящее время хирургический метод остается ведущим в комбинированном лечении легочных метастазов. Данный обзор отражает современные сведения о прогностических критериях для хирургического лечения (как первичной метастазэктомии, так и повторных резекций и химиоперфузии легкого) изолированного метастатического поражения легких злокачественными образованиями различной органопринадлежности. Делается вывод, что знание влияния различных факторов на общую выживаемость создаст основу к составлению точного алгоритма при определении показаний к хирургическому лечению пациентов с метастатическим поражением легких.**

**Ключевые слова:** легочные метастазы, метастазэктомия, изолированная химиоперфузия легкого, прогностические факторы, рецидивы метастазов в легких, повторные легочные резекции

Наиболее часто поражаемым органом при метастазировании являются легкие [1, 2]. Метастазы в легких выявляются у 6–30% больных со злокачественными новообразованиями различной локализации [3, 4]. При успешно излеченной первичной опухоли, легочные метастазы часто длительное время могут оставаться единственным, а иногда и последним проявлением заболевания, что принято называть изолированным метастатическим поражением легких [2].

В настоящее время хирургическое лечение играет ведущую роль в комплексе лечебных мероприятий при изолированном метастатическом поражении лёгких [5–7]. Выполнение метастазэктомии является общепринятым лечебным подходом [8, 9]. И все же результаты только лишь метастазэктомии нельзя считать успешными поскольку рецидивное метастатическое поражение легочной ткани выявляется у 28–64% оперированных больных [9, 10]. С целью воздействия на микрометастазы, как источника последующего рецидивирования, и для повышения локального контроля в легком после метастазэктомии предложена методика хирургической высокодозной регионарной химиотера-

пии — изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) [11, 12]. На сегодняшний день ИХПЛ рассматривается как перспективный компонент комбинированного лечения метастатического поражения легких, являясь относительно безопасной и хорошо воспроизводимой методикой [13–15]. Небольшое число исследований по ее применению и оценке клинической эффективности [13, 16–21] обусловлено не только техническими сложностями выполнения, но и отсутствием точных прогностических критериев отбора пациентов для выполнения ИХПЛ с метастазэктомией.

В наши дни основными проблемами данного направления являются значительная биологическая гетерогенность групп больных и отсутствие точных критериев для отбора к первичной метастазэктомии, к повторным резекциям и к ИХПЛ. Этим обусловлен ретроспективный или нерандомизированный характер опубликованных работ, а имеющиеся исследования посвящены отдельным прогностическим факторам в рамках изучения каждой конкретной первичной опухоли [37, 48, 59, 62, 67, 75, 79, 81].

### **Определение показаний для хирургического лечения легочных метастазов**

Впервые критерии отбора пациентов для выполнения метастазэктомии, применяемые как показания к хирургической резекции, были сформулированы Thomford N.R. и соавт. в 1965 г.: первичная опухоль должна быть полностью излечена; должна быть возможность удаления всех метастазов из лёгкого при отсутствии экстрапульмональных метастазов; а также функциональные резервы организма пациента должны быть удовлетворительными [22].

Проведённые в последнее время исследования позволили расширить показания для хирургического лечения легочных метастазов. Принято возможным выполнять резекцию легочных метастазов пациентам, отвечающим следующим критериям: наличие резектабельной первичной опухоли или её рецидива, когда риски патологических состояний, связанные с осложненным течением метастатического процесса выше

рисков, связанных с первичной опухолью [23]; диагностированное метастатическое поражение печени одновременно или последовательно с метастазами в лёгких при карциноме толстой кишки [24–26]; неэффективность лекарственной противоопухолевой терапии [27–29].

Остается дискуссионным вопрос и о сроках проведения хирургического пособия при изолированном прогрессировании в легкие. По мнению некоторых авторов, больных с солитарными метастазами следует оперировать сразу при выявлении, без наблюдения [30, 31]. Однако появление солитарного метастаза в легком может служить предшественником множественного метастатического процесса в лёгких, что находит отражение в работах, объясняющих выжидательную тактику в течение нескольких месяцев перед выполнением метастазэктомии [15, 32]. Также целесообразной следует считать тактику определения показаний к операции в зависимости от эффекта проводимой химиотерапии [33].

#### **Оценка прогностических факторов эффективности метастазэктомии по поводу изолированных легочных метастазов**

В течение последних 25 лет в качестве факторов прогноза для метастазэктомии из легкого рассматривались следующие характеристики: возраст и пол пациента, гистологический тип первичной опухоли, продолжительность безрецидивного периода от излечения первичного опухолевого очага до появления метастазов в легких или безрецидивный интервал (DFI — disease-free interval), количество метастазов, время удвоения объема опухолевых узлов, величина наибольшего метастатического очага [7–9, 27, 37–39], латеральность (одно- или двустороннее поражение), расположение метастазов в легочной ткани (интрапаренхиматозное, субплевральное, смешанное), пальпаторные свойства удаленных метастатических очагов [8, 9, 31, 35], пораженность внутригрудных лимфатических узлов, полнота хирургической резекции, оперативный доступ (видеоассистированный или торакотомный), влияние неоадьювантной/адьювантной химиотерапии [10, 36–39]. В настоящее время, вследствие 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. Так повышенный дооперационный уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови пациентов при колоректальной карциноме является доказанным неблагоприятным прогностическим фактором [40, 41], как и повышенный уровень

альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ) при герминогенных опухолях [42]. Известно, что при колоректальном раке наличие мутаций в генах KRAS и BRAF ассоциировано с повышенным риском развития легочных метастазов и низкой общей выживаемость после метастазэктомии [43–45].

Многие исследования основываются на унивариантном или мультивариантном анализе основных прогностических факторов по отдельным наиболее часто метастазирующим в легкие опухолям у различных групп пациентов. Некоторые работы направлены на изучение результатов хирургического лечения гетерогенных групп пациентов. Так, при анализе 5206 случаев метастазэктомии, выполненном U. Pastorino и соавт., после полной метастазэктомии общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 36, 26 и 22% соответственно (медиана 35 мес); в то время как при неполной резекции она оказалась 13% — через 5 лет и 7% — через 10 лет (медиана 15 мес). Среди перенесших полные резекции 5-летняя выживаемость составила 33% у пациентов с безрецидивным интервалом от 0 до 11 мес и 45% — с интервалом более 36 мес; 43% при единичных метастазах и 27% — при четырех и более очагов в легких. Многофакторный анализ показал лучший прогноз для пациентов с герминогенными опухолями, безрецидивным интервалом 36 мес и более, и единичными метастазами [8].

Younes R.N. и соавт. в 2012 г. после анализа 440 больных установили, что независимыми предикторами выживаемости при легочной метастазэктомии являются гистологический тип опухоли, сроки появления метастатических очагов (DFI), количество метастазов и величина наибольшего узла [46]. В то же время, неудовлетворительные результаты метастазэктомии диктуют необходимость поиска других возможных предикторов выживаемости для установления их прогностической значимости. Однако, анализ результатов лечения при различных гистологических типах первичных опухолей отражается в широкой вариабельности показателей выживаемости.

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, величина наибольшего метастатического очага <2,5 см, отсутствие поражения лимфоузлов корня легкого и средостения, DFI >36 мес [8, 9, 31, 34, 37, 38, 40, 41, 46–51]. При этом после легочной метастазэктомии показатель 5-летней

выживаемости варьирует в пределах от 24,4% до 82,0%, а 10-летней выживаемости от 11,0% до 48,4% со средним временем выживания от 33,9 до 98,0 мес в разных исследованиях [8–10, 24–26, 31, 34, 37–41, 46, 53–55].

Для группы больных остеогенными саркомами и саркомами мягких тканей метастазэктомия является «золотым стандартом» в случае изолированных метастазов в легких, а к прогностическим факторам относят: молодой возраст пациента, величину первичной опухоли <T2, длительный DFI>30 мес, одностороннее поражение, малое количество метастатических очагов, полную метастазэктомию. Дискутабельным остается вопрос о проведении неoadьювантной 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 мес до 60,2 мес [8–10, 28, 31, 34, 38, 39, 46, 56–65].

Резекция метастазов меланомы в легких показывает лучшие результаты при полной метастазэктомии, количестве метастазов <3 и величине очагов <2 см, DFI>1 года, отсутствии поражения лимфатических узлов и при наличии ответа на предшествующую химио- или химиоиммунотерапию. В качестве независимого прогностического критерия выживаемости после метастазэктомии при меланоме выделяют 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 от 19,0 до 35 мес [8–10, 31, 34, 38, 39, 66–72].

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 величине метастатических очагов <2,5 см без вторичного поражения внутригрудных лимфатических узлов. Показатель 5-летней выживаемости после хирургической резекции легочных метастазов составляет от 29,1% до 57,9%, а 10-летней — до 35,0%, при медиане выживаемости равной 26 мес [8–10, 34, 38, 39, 73–76].

Выполнение метастазэктомии при раке молочной железы с изолированными легочными метастазами остается дискутабельным вопросом. По имеющимся данным возможные критерии хорошего прогноза после хирургического пособия следующие: DFI >3 лет, возможность полной резекции, солитарный очаг, положительный рецепторный статус первичной опухоли. При этом показатель 5-летней выживаемости варьирует от 38,0 до 59,6%, а 10-летней — от 22,0 до 43,0% после легочной метастазэктомии с медианой выживаемости от 35,0 до 82,4 мес [8–10, 34, 38, 39, 77–79].

При опухолях мочевыделительной системы для метастазэктомии выявлены такие прогностические факторы как DFI >24 мес, величина наибольшего метастаза <3 см, метахронное развитие легочных метастазов. По данным литературы при изолированном вторичном поражении легких консолидация метастатического рака мочевыделительного тракта рекомендуется в случае ответа опухоли на предшествующую системную терапию; при развитии метастазов на начальном этапе или при солитарном метастатическом очаге; возможна R0 резекция; имеется стойкая стабилизация. Трехлетняя общая выживаемость составляет от 41,0% до 49%, 5-летняя — от 31,0 до 59% [80–83].

Для несеминомных герминогенных опухолей хирургическое лечение не связано с долгосрочной выживаемостью, но 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- и 10-летней общей выживаемости варьируют от 42 до 82% и от 63 до 86% соответственно [42, 84].

#### **Прогностические критерии для изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) и оценка их эффективности**

С применением современной техники метастазэктомии с ИХПЛ удается достигнуть некоторого улучшения локального контроля после такого хирургического лечения с частотой рецидива метастазов в легких по данным авторов от 23 до 40,5% [20].

ИХПЛ, являясь, на сегодня, перспективной методикой, обладает минимальной системной токсичностью. К настоящему времени недостаточно изученными остаются отдаленные результаты лечения, а также факторы прогноза по применению методики ИХПЛ противоопухолевым препаратом в сочетании с метастазэктомией.

Как правило, известные предикторы эффективности для ИХПЛ с метастазэктомией определяются на основании анализа анамнеза заболевания пациента и данных, полученных в ходе операций.

Так, в работе Тимофеевой Е.С. и соавт. (2011 г.) по лечению 37 пациентов с изолированными легочными метастазами гетерогенной группы первичных опухолей выполнено 52 ИХПЛ цисплатином или мелфаланом с метастазэктомией, после анализа которых были определены следующие факторы прогноза: возраст пациентов, локализация метастазов в легких и гистологический тип первичной опухоли. По результатам исследования одногодичная и 3-летняя безрецидивная

(в лёгких) выживаемость пациентов составила 68 и 54% соответственно; 1-летняя общая выживаемость равна 86%, значения 2- и 3-летней общей выживаемости — 66% [88].

В исследование Hengst W.A и соавт. (2014 г.) было включено 50 больных с изолированными метастазами в легкие саркомы мягких тканей и колоректального рака, которым были выполнены 62 метастазэктомии с ИХПЛ мелфаланом. В качестве независимых предикторов общей выживаемости пациентов определены такие характеристики как гистологический тип и количество метастазов в лёгких по данным операций. Получены следующие результаты: 2-летняя безрецидивная (в лёгких) выживаемость равна 79%; 1-, 2-, 3- и 5-летняя общая выживаемость составила 83, 73, 58 и 38% соответственно [89].

В работе Левченко Е.В. и соавт. (2016 г.) определены независимые предикторы по 101 ИХПЛ цисплатином или мелфаланом с метастазэктомией при лечении изолированного метастатического поражения лёгких 74 больных как по анамнестическим, так и операционным данным: возраст пациента, продолжительность безметастатического периода (DFI), количество метастазов в паренхиме лёгких. Кроме того, на основании анализа использования однофазного сканирования груди в артериальную фазу контрастного усиления перед хирургическим лечением были выявлены следующие КТ предикторы эффективности ИХПЛ: периферическое или центральное расположение метастазов в паренхиме лёгких, величина наибольшего метастаза, количество метастазов в лёгких, а также время удвоения объёма метастатических узлов в лёгких в днях по данным КТ. В результате исследования авторы получили следующие результаты: одногодичная, 2- и 3-летняя безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных составила 69, 59 и 51% соответственно, показатели 4- и 5-летней безрецидивной (в лёгких) выживаемости — 45%; показатели одногодичной и 2-летней общей выживаемости составили 86 и 81% соответственно, 3- и 4-летняя общая выживаемость составила 70 и 66%, показатель 5-летней общей выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ мелфаланом или цисплатином с метастазэктомией составил 59% [19, 20].

Недавно опубликованы результаты нерандомизированного исследования II фазы по применению ИХПЛ мелфаланом по поводу вторичного поражения легких у 107 пациентов, страдающих колоректальным раком, остеогенной саркомой и саркомаами мягких тканей. Для колоректальной карциномы среднее время до прогрессирования в легких, среднее время до общего прогрессирования и среднее время общей выживаемости составили 31, 14 и 78 мес соответственно. Среднее

время до прогрессирования в легких не было достигнуто для сарком, тогда как среднее время до общего прогрессирования и среднее время выживаемости были 13 и 39 мес соответственно. Пятилетняя безрецидивная выживаемость равна 26 и 44% для колоректальной карциномы и 29 и 63% для сарком соответственно [17].

### **Повторные хирургические вмешательства при рецидивных метастазах в легких**

Основной причиной неудовлетворительных результатов метастазэктомий является высокая частота локальных рецидивов в оперированном легком, которая достигает 41–68% [9, 17]. 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 [85, 86]. Группа японских ученых сообщила о снижении выживаемости при проведении двух и более операций [87], тогда как Kim H.K. и соавт. показали, что выживаемость за период 5 лет не отличается у пациентов, прошедших одну или несколько легочных резекций [49].

Таким образом, в настоящее время результаты проведенных исследований не отражают систем прогнозирования рисков рецидива метастатического поражения легких вне зависимости от гистологической формы первичной опухоли, роль метастатического рецидива в легких и ИХПЛ. Проведение дальнейших работ по определению групп пациентов, которым показано первичное, повторное хирургическое вмешательство и ИХПЛ могут улучшить результаты лечения этой сложной группы больных с распространенными злокачественными новообразованиями.

### **Заключение**

Анализ использованных в обзоре источников литературы выявляет значительную вариативность 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 процесса отбора кандидатов на хирургическое лечение не только для улучшения отдаленных онкологических результатов лечения больных, но и во избежание пострезекционного дефицита функциональных резервов легочной ткани у пациентов, не нуждающихся в хирургическом лечении метастатического процесса в легких.

Таким образом, учитывая результаты хирургической методики метастазэктомии и ИХПЛ в комплексном лечении пациентов с изолированным вторичным поражением легких целесообразно создание удобного, точного и обоснованного предоперационного алгоритма отбора пациентов на основании оптимальной совокупности прогностических критериев для метастазэктомии и ИХПЛ, определяющего дальнейшую тактику в отношении пациентов с изолированными легочными метастазами.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.Г. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
- Малаев С.Г., Полоцкий Б.Е. Метастатические опухоли легких / Под ред. акад. М.И. Давыдова: Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004:193–195.
- Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers // *Oncotarget*. 2015;6(1):570–83. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2677>
- Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. М.: Медицина, 1984.
- Downey RJ. Surgical treatment of pulmonary metastases // *Surg Oncol Clin N Am*. 1999;8(2):341–7.
- Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative evaluation and indications for pulmonary metastasectomy // *Thorac Surg Clin*. 2016;26:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.thor-surg.2015.09.002>
- Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M et al. Surgical intervention for pulmonary metastases // *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(40):645–51. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0645>
- 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;133:37–49. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(97\)70397-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(97)70397-0)
- Hendriks JM, Romijn S, van Putte BP et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases // *Acta Chir Belg*. 2001;101(6):267–72.
- 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;142:217–225. <https://doi.org/10.1620/tjem.142.217>
- Ratto GB, Toma S, Civaleri D et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(3):614–22. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70043-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70043-0)
- Johnston MR, Minchen RF, Dawson CA. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(2):368–73. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70232-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70232-6)
- Hendriks JM, Grootenboers MJ, Schramel FM et al. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial // *Ann Thorac Surg*. 2004;78(6):1919–26. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.05.058>
- Левченко Е.В., Тепляков В.В., Гафтон Г.И. Проблемы и перспективы регионарной перфузии // *Вестник Московского онкологического общества*. 2013; 594(1):5–6.
- Van Schil PE, Hendriks JM, van Putte BP et al. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):487–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.009>
- Den Hengst WA, Van Putte BP, Hendriks JM et al. Long-term survival of a phase I clinical trial of isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(5):621–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.03.048>
- Beckers PAJ, Versteegh MIM, Van Brakel TJ et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Isolated Lung Perfusion in Patients With Lung Metastases // *Ann Thorac Surg*. 2019;108(1):167–174. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.02.071>
- Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С. и др. Изолированная химиоперфузия лёгкого по поводу метастазов солидных опухолей // *Онкохирургия*. 2012;4:46–53.
- 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;61(6):960–964.
- 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;62(2):265–271.
- Мамонтов О.Ю., Ван Т., Дубинина Т.В. и др. Опыт проведения 180 изолированных химиоперфузий легкого с мелфаланом или цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении больных метастатическим поражением лёгких. В книге: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018» Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». 2018:282.
- Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1965;49:357–363.
- Hertley JE, Lopez RA, Paty P.B et al. Resection of locally recurrent colorectal cancer in the presence of distant metastases can it be justified? // *Ann. surg. oncol*. 2003;10:227–233. <https://doi.org/10.1245/aso.2003.05.039>
- Elias D, Sideris L, Pocard M et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease // *Ann. surg. oncol*. 2004;11:274–280. <https://doi.org/10.1245/aso.2004.03.085>
- Salah S, Ardissonne F, Gonzalez M. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastasis: pooled analysis // *Ann. surg. oncol*. 2015;22(6):1844–1850. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4173-9>
- Joosten J, Betholet J, Keemers-Gels M et al. Pulmonary resection of colorectal metastases in patients with or without a history of hepatic metastases // *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:895–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.009>
- Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. и др. Метастатические опухоли легких. М., 2009.

28. Bott MJ, Cools-Lartigue J, Tan KS, Dycoco J et al. Safety and feasibility of lung resection after immunotherapy for metastatic or unresectable tumors // *Ann Thorac Surg.* 2018;106(1):178–183. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.030>
29. Van der Jeught K, Xu HC, Li YJ et al. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer // *World J Gastroenterol.* 2018;24:3834–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i34.3834>
30. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Паршин В.Д., Пикин О.В. Возможность хирургического метода лечения метастатических опухолей легких // *Российский онкологический журнал.* 2006(4):4–10.
31. Bezzi M, Forte A, Nasti G et al. Surgical treatment of lung metastasis: experience with 108 cases // *G. Chir.* 2003;24(1):351–356.
32. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Паршин В.Д., Пикин О.В. Хирургия двусторонних метастазов в легких // *Российский онкологический журнал.* 2004(1):4–7.
33. Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А. и др. Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019(1):40–47.
34. Younes RN, Gross JL, Taira AM, Martins AAC, Neves GS. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients // *Clinics.* 2009;64(6):535–41.
35. Treasure T et al. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? // *Thorax.* 2014;69:946–949. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204528>
36. Pawelczyk K, Marciniak M, Błasiak P, Rzechonek A. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of pulmonary metastases // *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(5):378–384. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.56007>
37. Franco Lumachi, Giordano B Chiara, Renato Tozzoli et al. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis // *Anticancer Res.* 2016;36(1):13–9.
38. Petrella F, Diotti C, Rimessi A, Spaggiari L. Pulmonary metastasectomy: an overview // *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl. 12):S1291–S1298. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.175>.
39. 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;25:129–141. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.18-00229>
40. Inoue M, Ohta M, Iuchi K et al. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma // *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):238–44. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.017>
41. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series // *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):324–338. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.02.093>
42. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Thoracic metastasectomy for nonseminomatous germ cell tumors // *J Thorac Oncol.* 2010;5(6 Suppl 2):S182–6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181dcf908>.
43. Chang YY, Lin JK, Lin TC et al. Impact of KRAS mutation on outcome of patients with metastatic colorectal cancer // *Hepatogastroenterology.* 2014;61:1946–1953.
44. Pereira AA, Rego JF, Morris V et al. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer // *Br J Cancer.* 2015;112:424–428. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.619>
45. Renaud S, Romain B, Falcoz PE et al. KRAS and BRAF mutations are prognostic biomarkers in patients undergoing lung metastasectomy of colorectal cancer // *Br J Cancer.* 2015;112:720–728. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.499>
46. Younes RN, Fares AL, Gross JL. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(2):156–161. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivr076>
47. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study // *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1238–45.
48. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer // *Ann Thorac Surg.* 2006 Jul;82(1):254–60.
49. Kim HK, Cho JH, Lee HY. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: how many nodules, how many times? // *World. j. gastroenterol.* 2014;20(20):6133–6145.
50. 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;23:962–9. <https://doi.org/10.1093/icvts/iww273>
51. Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю. и др. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких // *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(2):60–70 <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70>
52. Cho JH, Kim S, Namgung M et al. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer // *World J Surg Oncol.* 2015;13:222.
53. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *Ann Surg Oncol.* 2013;20:572–9.
54. Rodriguez-Fuster A, Belda-Sanchis J, Aguiló R et al. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: a prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR) // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:671–6.
55. Suzuki H, Kiyoshima M, Kitahara M et al. Long-term outcomes after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer // *Ann Thorac Surg.* 2015;99:435–40.
56. Robinson MH, Sheppard M, Moskovic E et al. Lung metastasectomy in patients with soft tissue sarcoma // *Br J Radiol.* 1994;67:129–35.
57. Billingsley KG, Burt ME, Jara E et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival // *Ann Surg.* 1999;229:602–10.
58. Briccoli A, Rocca M, Salone M et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985–2005 // *Surg Oncol.* 2010;19:193–9.
59. Kim S, Ott HC, Wright CD et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes // *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1780–6.
60. Salah S, Toubasi S. Factors predicting survival following complete surgical remission of pulmonary metastasis in osteosarcoma // *Mol Clin Oncol.* 2015;3:157–62.
61. Giuliano K, Sachs T, Montgomery E et al. Survival Following Lung Metastasectomy in Soft Tissue Sarcomas // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64:150–8.

62. Marulli G, Mammana M, Comacchio G, Rea F. Survival and prognostic factors following pulmonary metastasectomy for sarcoma // *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl. 12):S1305–S1315 <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.177>
63. Li W, Zhang. Sh. Survival of patients with primary osteosarcoma and lung metastases // *JBUON.* 2018;23(5):1500–1504.
64. Dudek W, Schreiner W, Mykoliuk I et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma — survival and prognostic analysis // *J Thorac Dis.* 2019;11(8):3369–3376. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.10>
65. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(1):319.
66. Harpole DHJr, Johnson CM, Wolfe WG et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:743–8;discussion 748–50.
67. Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor Doubling Time: A Selection Factor for Pulmonary Resection of Metastatic Melanoma // *J Surg Oncol.* 1998;69(4):206–11.
68. Schuhan C, Muley T, Dienemann H, Pfannschmidt J. Survival after pulmonary metastasectomy in patients with malignant melanoma // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(3):158–62. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250669>
69. Neuman HB, Patel A, Hanlon C et al. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival // *Ann Surg Oncol* 2007;14:2847–53.
70. Essner R, Lee JH, Wanek LA et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma // *Arch Surg.* 2004;139:961–6.
71. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:104–10.
72. Viehof J, Livingstone E, Loscha E et al. Prognostic Factors for Pulmonary Metastasectomy in Malignant Melanoma: Size Matters // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(6):1104–1109. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz211>
73. Shiono S, Kawamura M, Sato T et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas // *Ann Thorac Surg.* 2009;88:856–60.
74. Young ER, 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;40:208–18.
75. Yotsukura M, Kinoshita T, Kohno M et al. Survival predictors after resection of lung metastases of head or neck cancers // *Thorac Cancer.* 2015;6:579–83.
76. Tomonari Oki, Tomoyuki Hishida, Junji Yoshida et al. Survival and Prognostic Factors After Pulmonary Metastasectomy of Head and Neck Cancer: What Are the Clinically Informative Prognostic Indicators? // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(5):942–947. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy384>
77. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ 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;22:335–44.
78. Meimarakis G, Rüttinger D, Stemmler J et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer // *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1170–80.
79. Jun Fan, Dali Chen, Heng Du et al. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1441–1451.
80. Kim T, Ahn JH, You D et al. Pulmonary Metastasectomy Could Prolong Overall Survival in Select Cases of Metastatic Urinary Tract Cancer // *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13:e297–304.
81. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma // *Cancer.* 2011;117:2873–82.
82. Yongsheng Zhao, Jian Li, Chuan Li, Jun Fan, Lunxu Liu. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: A systematic review and meta-analysis // *International Journal of Surgery.* 2017;41:70–77.
83. Fan Dong, Yifan Shen, Fengbin Gao et al. 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;9:611–626.
84. Liu D, Abolhoda A, Burt ME et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience // *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1709–14.
85. 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;84 (1):203–210.
86. Masatsugu Hamaji, Fengshi Chen, Ei Miyamoto et al. Surgical and Non-Surgical Management of Repeat Pulmonary Metastasis From Sarcoma Following First Pulmonary Metastasectomy // *Surg Today.* 2016;46(11):1296–300. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1312-x>
87. Yano T, Fukuyama Y, Yokoyama H et al. Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer // *J Am Coll Surg.* 1997 Aug;185 (2):120–2.
88. Тимофеева Е.С., Левченко Е.В., Моисеенко В.М. Изолированная перфузия легкого цитостатиками // *Вопросы онкологии.* 2011;57(2):147–154.
89. Hengst WA, Hendriks JM, 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;9(10):1547–1553.

Поступила в редакцию 12.01.2021 г.

*T.V. Dubinina, E.V. Levchenko, A.E. Mikhlin,  
O.Y. Mamontov*

**Isolated metastatic lung disease: review of prognostic factors for surgical treatment**

FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Currently, the surgical method remains leading in the combined treatment of pulmonary metastases. This review provides modern information about prognostic criteria for surgical treatment (primary metastasectomy and repeated resections and chemoperfusion of the lung (ILuP)) of isolated metastatic lung lesions with various primary tumors. It is concluded that knowledge of the influence of various factors on overall survival will create the basis for drawing up an accurate algorithm in determining indications for surgical treatment of patients with metastatic lung disease.

**Key words:** pulmonary metastases, metastasectomy, isolated lung perfusion, prognostic factors, recurrent lung metastases, repeat pulmonary resection