

*Е.В. Левченко, П.С. Калинин, К.Ю. Сенчик, Чжан Вэнь, Ван Тин, О.Ю. Мамонтов,  
А.Е. Михнин, А.С. Барчук, В.Г. Лемехов, А.В. Мищенко, Л.В. Горохов*

## **Отдаленные результаты применения изолированной химиоперфузии лёгкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения лёгких**

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

Для лечения метастатического поражения лёгких использован метод изолированной химиоперфузии лёгких (ИХПЛ) в сочетании с метастазэктомией. В исследование включено 74 пациента с метастазами в лёгких, которым была выполнена 101 нормотермическая ИХПЛ: из них 38 (37,6%) мелфаланом и 63 (62,4%) цисплатином. Летальных исходов во время операций не было. В раннем послеоперационном периоде 1 (1,4%) больной умер вследствие постперфузионного отёка лёгкого. Период наблюдения пациентов составил от 2 до 99 месяцев (медиана 29,3 месяца). Из 74 больных 53 (71,6%) пациента живы, 2 (2,7%) больных умерли от причин, не связанных с основным заболеванием. У 43 (58,1%) больных выявлено прогрессирование заболевания, что у 18 (41,9%) из них стало причиной смерти. Повторное развитие метастазов в перфузированных лёгких выявлено у 30 (40,5%) пациентов. Пятилетняя безрецидивная (в лёгких) и наблюдаемая выживаемость больных после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией составили 45% (медиана 46 месяцев) и 59% (медиана не достигнута) соответственно. Установленные предикторы эффективности ИХПЛ с метастазэктомией: DFI >13 мес, ≤5 метастатических узлов в лёгких, размер наибольшего метастаза в лёгких ≤20 мм, интралобулярное расположение метастазов в лёгких, а также время удвоения объёма метастазов >64 дней по данным КТ груди.

**Ключевые слова:** метастатическое поражение лёгких, изолированная химиоперфузия лёгкого, цисплатин, мелфалан

Метастазирование, как закономерный этап развития злокачественной опухоли является одной из важных проблем современной онкологии. Метастатическое поражение лёгких встречается у 6–30% больных злокачественными новообразованиями и наиболее часто при меланоме, остеосаркоме и раке почки [1,3,4].

Повторное развитие метастазов в лёгких после метастазэктомии, при условии полного уда-

ления всех определяемых опухолевых узлов, возникает в 43%-66% случаев [10,13]. Реметастазэктомия возможна, но связана с повышенным риском повторных операций и снижением функции дыхания [17]. Высокая частота рецидива при выполнении только метастазэктомии может быть обусловлена пропуском небольших недиагностируемых метастазов в лёгочной ткани уже на момент хирургической операции [17,18]. Относительно невысокие результаты только хирургического лечения вторичных опухолей лёгких оправдывают поиск новых подходов к лечению данной категории больных [6,14,16]. В этой связи, одним из перспективных направлений при лечении лёгочных метастазов называют сочетание циторедуктивной операции и изолированной перфузии органа противоопухолевым препаратом, позволяющей создать в нём значительно более высокие концентрации химиопрепаратов, чем при системном введении [9,10,18]. Подобный методический подход успешно используется при изолированной регионарной перфузии конечностей при опухолях мягких тканей и меланоме [1].

Однако, в настоящее время имеется весьма ограниченное число публикаций по применению ИХПЛ у больных с изолированным метастатическим поражением лёгких [7-9,11,12,15,18]. При этом недостаточно изученными остаются критерии отбора пациентов для выполнения ИХПЛ с метастазэктомией, выбор противоопухолевых препаратов, определение их максимально переносимой дозы, а также эффективность метода лечения.

Целью настоящего исследования являлось повышение эффективности лечения пациентов с метастатическим поражением лёгких. В задачи исследования входили оценка эффективности ИХПЛ с метастазэктомией, а также установление её предикторов.

### **Материалы и методы**

Материалом для исследования послужили сведения о 74 больных, которым в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

за период 2007-2015 г. была выполнена 101 нормотермическая ИХПЛ с метастазэктомией при поражении лёгких, как единственном проявлении ранее излеченных опухолей различной внелёгочной локализации. Несовпадение числа операций и больных обусловлено тем, что у 31 (41,9%) было поражено одно, а у 43 (58,1%) – оба лёгких, при этом у 27 (62,8%) выполнялись двусторонние операции с интервалом от одного до 24 месяцев, а ещё у 16 (37,2%) – только с одной стороны.

Среди пациентов, вошедших в исследование, женщины составили 54,1% (40), мужчины – 45,9% (34), в возрасте от 18 до 73 лет (медиана - 47 лет). У 58 (78,4%) больных сроки от окончания лечения первичной опухоли до выявления лёгочных метастазов (Disease free interval – DFI) составили от 1 до 195 месяцев (медиана - 13 мес). Ещё у 16 (21,6%) больных первичная опухоль и метастазы в лёгких определялись синхронно, что сделало необходимым излечение первичной опухоли с последующим выполнением ИХПЛ с метастазэктомией.

Первичные опухоли у 34 (45,9%) больных являлись раком толстой и прямой кишки - 13 (38,3%), почки - 8 (23,5%), молочной железы - 4 (11,8%), слюнной железы - 3 (8,8%), шейки матки - 3 (8,8%) и других локализаций - у 3 (8,8%) пациентов. Неэпителиальные первичные опухоли имели 40 (54,1%) больных: саркомы костей и мягких тканей – 27 (65,5%), саркому Юинга - 3 (7,5%), меланому кожи - 3 (7,5%) и другие опухоли - 7 (17,5%) человек.

Односторонние метастазы выявлялись у 31 (41,9%), двусторонние - у 43 (58,1%) пациентов, причем у 43 (58,1%) они были множественными (более 4), единичными (2–3) - у 20 (27,0%), солитарными - у 11 (14,9%) человек, на одного больного определялось от 1 до 89 метастазов (медиана - 5), величиной от 3 мм до 131 мм (медиана – 20 мм).

Общеклиническое обследование включало определение функции внешнего дыхания, фракции выброса левого желудочка, ЭКГ или кардиомониторирование для оценки сердечно-легочной функции, КТ, УЗИ или МРТ брюшной полости, МРТ головного мозга (по показаниям), остеосцинтиграфию, а также необходимые лабораторные исследования.

Выполнению ИХПЛ предшествовало проведение КТ груди с целью оценки расположения, размеров, количества, формы, структуры, характера контуров метастатических узлов, времени удвоения их объёма, а также локализации их в легочной ткани.

Основными критериями включения больных для проведения ИХПЛ с метастазэктомией были: излеченность первичной опухоли, метастатическое поражение только лёгких, возможность выполнения полного удаления всех метастатических узлов из ткани лёгкого, общее удовлетворительное состояние больного, достаточные кардиопульмональные резервы пациента, адекватная функция печени, почек и красного костного мозга.

При проведении ИХПЛ использовались: в 38 (37,6%) случаях мелфалан в дозе от 30 мг до 60 мг и в 63 (62,4%) случаях цисплатин в дозе от 100 мг до 300 мг.

Методика и техника ИХПЛ с метастазэктомией. ИХПЛ выполнялась по следующей методике: после торакотомии и ревизии органов плевральной полости производили переднюю и заднюю медиастинотомию, выделение и пережатие на время перфузии доступных бронхиальных сосудов. После выполнения продольной перикардотомии осуществляли выделение устьев лёгочной артерии и обеих лёгочных вен. Внутривенно вводили гепарин из расчёта 100 ЕД/кг. Выполняли пережатие легочных сосудов при помощи мягких зажимов и устанавливали канюли в просвет сосудов. Производили изолированную перфузию лёгкого раствором мелфалана или цисплатина в течение 30 минут при температуре перфузата 37° С. В качестве

перфузионной среды использовали физиологический раствор NaCl в объёме 1000 мл. Для осуществления перфузии применяли следующее оборудование: мембранный оксигенатор (Avant Phisio D-903, Dideco, Италия), теплообменник (Normo-Zhypothermie, Stockert Instrumente, Германия), центрифужный насос (аппарат для замещения желудочков сердца центрифужный «Rotaflow», MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), канюли (прямая 6 Fr и изогнутая 8 Fr, MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия) и поливинилхлоридные магистральи ¼ дюйма (Dideco, Италия). Мембранный оксигенатор был включен в перфузионный контур с целью создания гипероксии перфузируемого раствора. В оксигенатор осуществляли подачу кислорода FiO<sub>2</sub> 100% с объёмной скоростью 150-500 мл/мин (в среднем 250,9±34,0 мл/мин). Перфузия завершалась «отмыванием» перфузируемого лёгкого от химиопрепарата 0,9% раствором NaCl в объёме 2000 мл, ушиванием канюлированных сосудов, включением лёгкого в кровообращение и введением раствора протамина сульфата из расчёта 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина с целью нейтрализации последнего. Удаление всех метастазов, которые были определены во время ревизии лёгкого, в 89 (88,1%) случаев производили до проведения процедуры ИХПЛ. В 12 (11,9%) случаях ИХПЛ предшествовала метастазэктомии.

**Таблица 1.**  
**Основные биологические характеристики больных и параметры легочных метастазов**

	Медиана	Значение	Количество больных
Пол	-	М	34
		Ж	40
Возраст	47 лет	≤47 лет	39
		>47 лет	35
DFI	13 мес	≤13 мес	41
		>13 мес	33
Гистологическая структура	-	Эпителиальные	34
		Неэпителиальные	40
Локализация метастазов	-	Односторонняя	31
		Двусторонняя	43
Количество метастазов	5	≤5	41
		>5	33
Величина наибольшего метастаза	20 мм	≤20 мм	41
		>20 мм	33
Форма метастазов (данные КТ)	-	Нешаровидная	13
		Шаровидная	61
Структура метастазов (данные КТ)	-	С обызвествлениями	11
		Однородная	64
Расположение метастазов в паренхиме лёгкого (данные КТ)	-	Интралобулярное	13
		Субплевральное	23
		Смешанное	38
Время удвоение объёма метастатических узлов (данные КТ)	64 дня	≤64 дня	13
		>64 дня	21
Пальпаторная плотность (данные операций)	-	Плотные	61
		Мягкие	13
Метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов (данные операций)	-	Есть	7
		Нет	67

В последующем производились контрольные КТ груди всем пациентам каждые 3 месяца после проведения ИХПЛ. Другие диагностические мероприятия, необходимые в процессе наблюдения за больными, назначались по показаниям.

Период наблюдения пациентов составил с февраля 2007 по май 2015 года длительностью от 2 до 99 месяцев и медианой 29,3 месяца.

При анализе результатов исследования все получившие лечение в объёме ИХПЛ с метастазэктомией больные были разделены на три группы: I группа – 31 (41,9%) пациент с односторонними метастазами, II группа – 27 (36,5%) пациентов с билатеральными метастазами и операциями на обоих лёгких, III группа – 16 (21,6%) больных также с двусторонними метастазами, но подвергшихся ИХПЛ с метастазэктомией на одном лёгком, а на другом – только метастазэктомии у 6 (37,5%) человек.

В дальнейшем изложении период времени между ИХПЛ с метастазэктомией и выявлением повторных метастазов в лёгких обозначен как безрецидивная (в лёгких) выживаемость.

Безрецидивную (в лёгких) выживаемость и наблюдаемую выживаемость пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией как для всех пациентов вместе, так и в каждой из трёх групп рассчитывали по методу Каплан-Мейера в пакете статистических программ SPSS Statistics 22. На этапе однофакторного анализа было рассмотрено влияние основных биологических характеристик больных и параметров лёгочных метастазов (табл. 1) на результаты лечения. Граничным уровнем значимости принимали  $p=0,1$ . Найденные факторы прогноза были включены в мультивариантную модель Кокса с пошаговым исключением переменных с пороговым уровнем  $p=0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На 101 ИХПЛ с метастазэктомией у 74 больных внутрилёгочными метастазами различных злокачественных опухолей летальных исходов во время операций не было. Наиболее частым осложнением в раннем послеоперационном периоде был постперфузионный отёк лёгкого, который рентгенологически выявлялся после 31 (30,7%) ИХПЛ и сопровождался у 14 (45,2%) больных дыхательной недостаточностью, ставшей причиной смерти 1 (1,4%) из них.

Повторное развитие метастазов в перфузированных лёгких выявлено у 30 (40,5%) пациентов. При этом после 31 (30,7%) ИХПЛ у лиц с односторонними метастазами рецидивы опухолей в лёгком отмечались у 9 (29,0%) человек. Из 43 больных с билатеральными метастазами было выполнено 16 (37,2%) односторонних ИХПЛ, после которых повторные метастазы в оперированном лёгком возникли у 7 (43,8%) пациентов. Остальные 27 (62,8%) больным с двусторонними метастазами были последовательно выполнены 54 (53,5%) ИХПЛ, при этом после 27 (50%) из них метастазы в лёгких повторились. Таким образом, после 101 ИХПЛ с метастазэктомией рецидив заболевания в перфузированном органе возник в 43 (42,6%) случаях, с частотой от 29% до 50% в различных категориях больных.

При анализе безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов (рис. 1) выявлено, что одногодичная, двухлетняя и трёхлетняя безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных составила 69%, 59% и 51% соответственно. Показатели четырёх и пятилетней безрецидивной (в лёгких) выживаемости составили 45%. Медиана безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов равнялась 46 месяцам.

Показатели одногодичной и двухлетней наблюдаемой выживаемости составили 86% и 81% соответственно (рис. 2). Трёхлетняя, четырёхлетняя и пятилетняя наблюдаемая выживаемость составила 70%, 66% и 59% соответственно. Медиана наблюдаемой выживаемости пациентов достигнута не была.

При анализе безрецидивной (в лёгких) выживаемости после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией по группам (рис. 3) выявлено, что четырёхлетняя выживаемость выше всего в I группе пациентов, равнясь 64%, в то время как во II и III группах пациентов, она составила 43% и 42%.

При анализе наблюдаемой выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией (рис. 4) выявлено, что четырёхлетняя выживаемость выше всего в I группе пациентов, равнясь 76%, в то время как во II и III группах пациентов она составила 65% и 55% соответственно.

Следует подчеркнуть, что выполнение не только односторонней ИХПЛ с метастазэктомией при односторонних метастазах, но и двусторонней ИХПЛ с метастазэктомией при билатеральных метастазах обеспечивает высокие показатели безрецидивной (в лёгких) и наблюдаемой выживаемости пациентов.

При исследовании всего массива больных в унивариантных моделях безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией порогового уровня значимости  $p=0,1$  достигли факторы: возраст ( $p=0,059$ ), DFI ( $p=0,061$ ), локализация метастазов ( $p=0,093$ ), количество метастазов в лёгких ( $p=0,002$ ), форма метастазов ( $p=0,056$ ), расположение метастазов в паренхиме лёгких ( $p=0,005$ ), время удвоения объёма метастатических узлов в лёгких в днях по данным КТ груди ( $p=0,037$ ), а также пальпаторная плотность метастазов ( $p=0,061$ ).

При исследовании в мультивариантных моделях безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией (табл. 2) статистическую значимость сохранили следующие факторы: расположение метастазов в паренхиме лёгких (рис. 5), количество метастазов в лёгких (рис. 6), время удвоения объёма метастатических узлов в лёгких в днях по данным КТ груди (рис. 7)

При исследовании всего массива больных в унивариантных моделях наблюдаемой выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией порогового уровня значимости  $p=0,1$  достигли факторы: DFI ( $p=0,018$ ), величина наибольшего метастаза в лёгких ( $p=0,045$ ), время удвоения объёма метастатических узлов в лёгких в днях по данным КТ груди ( $p=0,064$ ), пальпаторная плотность метастазов ( $p=0,011$ ), а также метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов ( $p=0,008$ ).

При исследовании в мультивариантных моделях наблюдаемой выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией (табл. 3) статистическую значимость сохранили факторы: величина наибольшего метастаза в лёгких (рис. 8) и DFI (рис.9).

Таким образом, предикторами эффективности ИХПЛ с метастазэктомией являются: DFI >13 мес,  $\leq 5$  метастатических узлов в лёгких, размер наибольшего метастаза в лёгких  $\leq 20$  мм, интралобулярное расположение метастазов в лёгких, а также время удвоения объёма метастазов >64 дней по данным КТ груди.

Безусловно, нозологическая разнородность больных в изучаемой выборке затрудняет оценку эффективности ИХПЛ с метастазэктомией при лечении резектабельного метастатического рака лёгких.

Тем не менее, при сравнении полученных результатов с данными литературы, касающимися только хирургического лечения лёгочных метастазов, определяется позитивный эффект использования ИХПЛ в дополнение к метастазэктомии. Полученные нами показатели трехлетней и пятилетней наблюдаемой выживаемости пациентов составили 70% и 59% соответственно, в то время как представленные Pastorino U. и соавторами данные по хирургическому ле-

чению метастазов в лёгких, включающие 5206 больных, были ниже и равнялись 49% и 36% соответственно [13].

По данным того же автора показатель наблюдаемой четырёхлетней выживаемости больных в случае неполной метастазэктомии составил 26%, в то время как в нашем исследовании этот показатель в выборке пациентов, которым выполнялась односторонняя ИХПЛ с метастазэктомией при двусторонних метастазах (т.е. неполная метастазэктомия), равнялся 55%.

Полученные нами данные свидетельствуют, что ИХПЛ с полной метастазэктомией как у больных с односторонним, так и двусторонним поражением обеспечивает сравнимые показатели пятилетней наблюдаемой выживаемости, равные 65% и 63% соответственно.

По данным литературы рецидив метастатического поражения лёгких после выполнения только метастазэктомий возникал у 43% - 66% лиц [5,10,13]. В нашем исследовании частота развития повторных метастазов после ИХПЛ с метастазэктомией равнялась 40,5% и была не одинаковой в анализируемых группах больных: с односторонним поражением – 29%, с билатеральным поражением и операциями на обоих лёгких – 50%, с двусторонними метастазами, но односторонней ИХПЛ с метастазэктомией – 43,8%.

Установленные нами предикторы эффективности ИХПЛ с метастазэктомией соответствуют данным литературы [12], однако значимость таких факторов как расположение метастазов в паренхиме лёгкого и время удвоения объёма метастатических узлов (по данным КТ), в изученной нами литературе не встречалась. Учитывая возможность определения предикторов эффективности ИХПЛ с метастазэктомией при помощи КТ груди в предоперационном периоде, представляется обоснованным подчеркнуть

**Таблица 2.**  
Мультивариантная модель безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией

Chi-square = 23,2158 df = 4 p = 0,00012						
	Beta	Standard	t-value	exponent	Wald	p
Расположение метастазов в паренхиме лёгких	0,75433	0,319590	2,36029	2,126177	5,570987	0,018266
Количество метастазов в лёгких	0,02519	0,010687	2,35709	1,025510	5,555889	0,018425
Время удвоения объёма метастатических узлов в лёгких в днях по данным КТ груди	-1,07574	0,537201	-2,00249	0,341045	4,009978	0,045240
DFI	-0,01614	0,010214	-1,58058	0,983985	2,498245	0,113983

**Таблица 3.**  
Мультивариантная модель наблюдаемой выживаемости пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией

Chi-square = 20,8053 df = 3 p = 0,00012						
	Beta	Standard	t-value	exponent	Wald	p
Размер наибольшего метастаза в лёгких	0,023364	0,006725	3,47429	1,023639	12,07067	0,000513
DFI	-0,036141	0,018069	-2,00018	0,964505	4,00073	0,045489
Метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов	0,905114	0,552848	1,63719	2,472215	2,68038	0,101602

высокую значимость этого метода лучевой диагностики на этапе планирования ИХПЛ с метастазэктомией.

Представляется целесообразным поиск и использование более эффективных противоопухолевых препаратов для ИХПЛ в лечении лёгочных метастазов.

### Выводы

Изолированная химиоперфузия лёгкого мелфаланом или цисплатином является дополнительным терапевтическим воздействием, способным усилить эффект только хирургического лечения лёгочных метастазов.

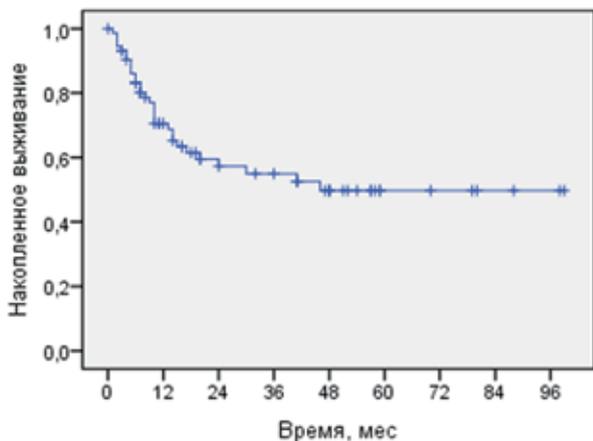


Рисунок 1. Безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией по Каплан-Мейер. Медиана равна 46 месяцам.

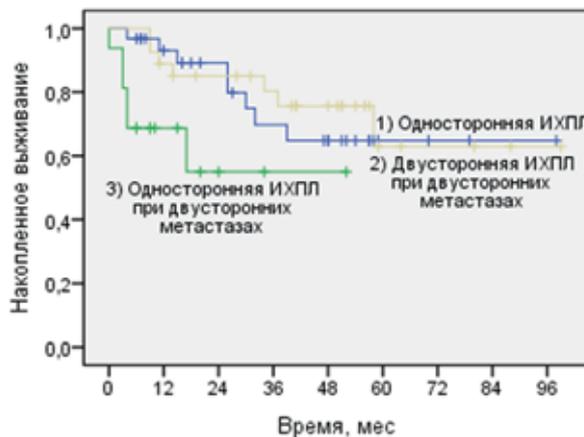


Рисунок 4. Наблюдаемая выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в трёх группах пациентов (Log-Rank Test:  $p_{1,3}=0,037$ ,  $p_{1,2}=0,706$ ,  $p_{2,3}=0,037$ ,  $p_{1,2,3}=0,583$ ).

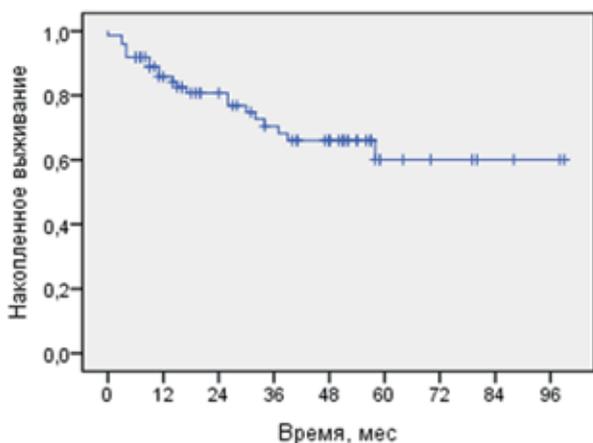


Рисунок 2. Наблюдаемая выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией по Каплан-Мейер. Медиана не достигнута.

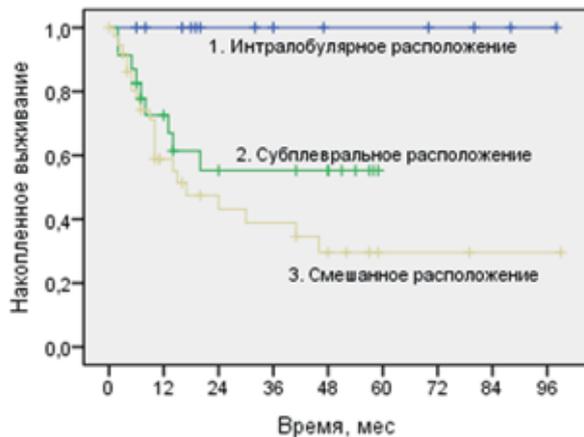


Рисунок 5. Безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в зависимости от расположения метастазов в паренхиме органа по данным КТ (Log-Rank Test:  $p_{1,3}=0,001$ ,  $p_{1,2}=0,011$ ,  $p_{2,3}=0,207$ ,  $p_{1,2,3}=0,005$ ).

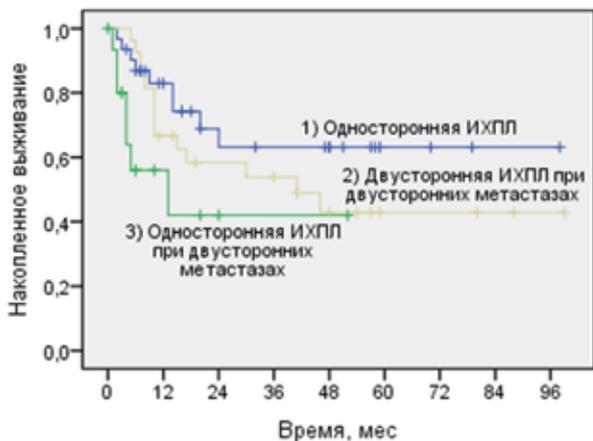


Рисунок 3. Безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в трёх группах пациентов (Log-Rank Test:  $p_{1,3}=0,042$ ,  $p_{1,2}=0,271$ ,  $p_{2,3}=0,128$ ,  $p_{1,2,3}=0,093$ ).

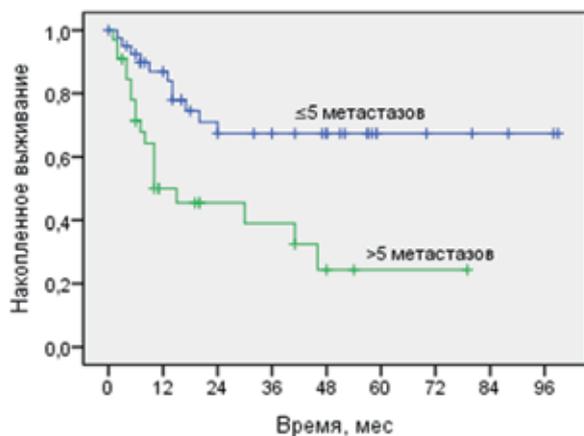


Рисунок 6. Безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в зависимости от количества метастазов в лёгких по данным КТ груди (Log-Rank Test  $p=0,002$ ).

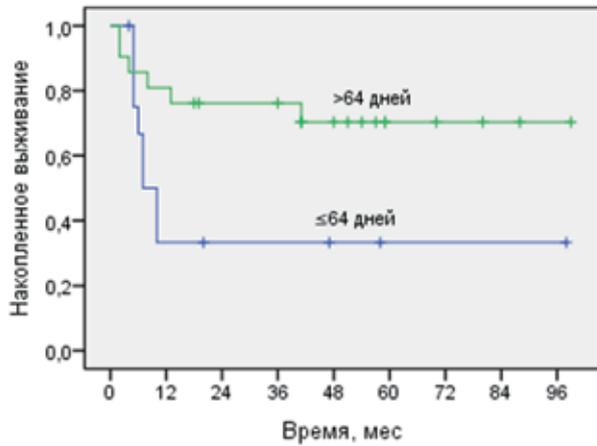


Рисунок 7. Безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в зависимости от времени удвоения объёма метастатических узлов по данным КТ (Log-Rank Test  $p=0,037$ ).

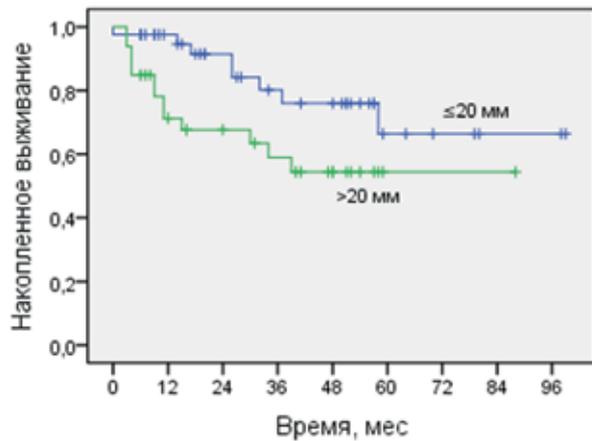


Рисунок 8. Наблюдаемая выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в зависимости от размера наибольшего метастаза в лёгких по данным КТ (Log-Rank Test  $p=0,045$ ).

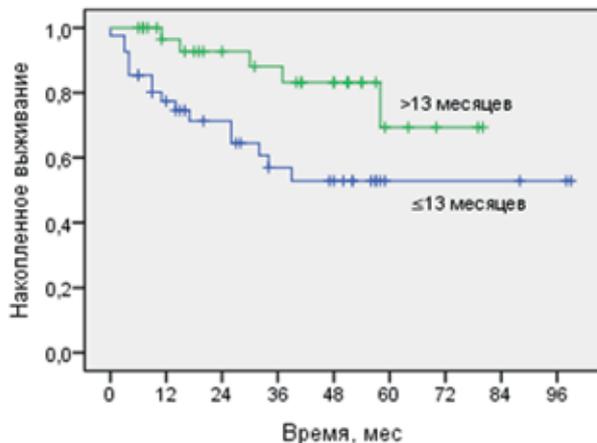


Рисунок 9. Наблюдаемая выживаемости пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией в зависимости от продолжительности DFI (Log-Rank Test  $p=0,018$ ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Сенчик К.Ю. и др. Перфузионные технологии в лечении больных меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечностей // *Вопр. онкол.* – 2015. -Т. 3 (61). - С. 507-509.

2. Малаев С.Г., Полоцкий Б.Е. Метастатические опухоли лёгких // *Энциклопедия клинической онкологии.* - 2004. - С. 193-195.

3. Трахтенберг А.Х., Паршин В.Д., Пикин О.В. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в лёгких // *Росс. онкол. журнал.* – 2005. - № 4. - С. 18-21.

4. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. Метастатические опухоли лёгких. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - 160 с.

5. Blackmon S.H., Stephens E.H., Correa A.M. et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer // *Ann. Thorac. Surg.* - 2012. - Vol. 6 (94). - P. 1802-1809.

6. Casali C., Stefani A., Storelli E. et al. Prognostic factors and survival after resection of lung metastases from epithelial tumours // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* - 2006. - Vol. 5 (3). - P. 317-321.

7. Grootenboers M.J., Heeren J., van Putte B.P. et al. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases, a review and work in progress // *Perfusion.* - 2006. - Vol. 21. - P. 267-276.

8. 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: phase I and extentional trial // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol. 83. - P. 1235-1236.

9. Hendriks J.M.H., 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. - P. 1919-1926.

10. Hendriks J.M., Romijn S., Van Putte B. et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases // *Acta Chir Belg.* – 2001. – Vol. 101. – P. 267-272.

11. Hendriks J. M., Van Putte B. P., Grootenboers M. et al. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases // *Thorac Surg Clin.* – 2006. – Vol. 16. – P. 185-98.

12. 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 // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1547 – 1553.

13. Pastorino U., Buyse M., Friedel G. et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases // *The International Registry of Lung Metastases. J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1997. – Vol. 113. – P. 37-49.

14. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T. et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // *Ann Thorac Surg.* - 2002. - Vol. 74 (5). - P. 1653-1657.

15. 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. - P. 614-622.

16. Takakura Y., Miyata Y., Okajima M. et al. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer // *Colorectal Dis.* - 2010. - Vol. 12. - P. 68-57.

17. Van Schil P.E. Surgical treatment for pulmonary metastases // *Acta Clin Belg.* – 2002. –Vol. 57. – P. 333-339.

18. 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 // *J. Cardiothorac. Surg.* - 2008. - Vol. 33. - P. 487-496.

Поступила в редакцию 15.01.2016 г.

*E.V.Levchenko, P.S.Kalinin, K.Yu.Senchik, Chzhan Ven,  
Van Tin, O.Yu.Mamontov, A.E.Mikhnin, A.S.Barchuk,  
V.G.Lemekhov, A.V.Mishchenko, L.V.Gorokhov*

**Long-term results of isolated chemoperfusion  
of the lung with melphalan and cisplatin in  
combination with metastasectomy in treatment  
for resectable metastatic lung lesion**

N.N.Petrov Research Institute of Oncology  
St. Petersburg

For treatment of metastatic lung lesions there was used the method isolated chemoperfusion of the lung in combination with metastasectomy. The study includes 74 patients with metastases in the lungs who underwent 101 normothermal isolated chemoperfusion of the lung: of these 38 (37,6%) with melphalan and 63 (62,4%) with cisplatin without lethality. In the early postoperative period 1 (1,4%) patient died due to postperfusion lung edema. The period of observation of patients ranged from 2 to 99 months (median 29.3 months). Of 74 patients 53 (71,6%) patients are alive, 2 (2,7%) patients died from causes unrelated to the underlying disease. 43 (58,1%) patients showed progression of disease, what in 18 (41,9%) of them was the cause of death. Repeated appearance of metastases in perfused lung was detected in 30 (40,5%) patients. A 5-year disease-free (in the lungs) and observed survival of patients after isolated chemoperfusion of the lung with metastasectomy was 45% (median 46 months) and 59% (median not reached) respectively. There were established predictors of effectiveness of isolated chemoperfusion of the lung with metastasectomy: DFI > 13 months, ≤5 metastatic nodes in the lungs, the size of the largest metastasis in the lungs ≤20 mm, intralobular location of metastases in the lungs as well as the time of doubling the volume of metastases >64 days for chest computed tomography.

Key words: lung metastases, isolated chemoperfusion of the lung, cisplatin, melphalan