



© *Е.В. Левченко<sup>1,2</sup>, М.В. Клочков<sup>4</sup>, А.Е. Михнин<sup>1,2</sup>, К.Ю. Сенчик<sup>1</sup>,  
 О.Ю. Мамонтов<sup>1</sup>, О.О. Лопушанская<sup>1</sup>, С.М. Ергнян<sup>1,3</sup>, Н.Е. Левченко<sup>1</sup>, Р.И. Юрин<sup>1</sup>,  
 Е.Н. Слугин<sup>1</sup>, Н.В. Хандогин<sup>1</sup>, В.И. Шабинская<sup>1</sup>, Ю.Г. Змитриченко<sup>1</sup>*

## Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на общую (наблюдаемую) выживаемость

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь, Российская Федерация

© *Evgeny V. Levchenko<sup>1,2</sup>, Mikhail V. Klochkov<sup>4</sup>, Aleksandr E. Mikhnin<sup>1,2</sup>, Konstantin Yu. Senchik<sup>1</sup>,  
 Oleg Yu. Mamontov<sup>1</sup>, Stepan M. Ergnyan<sup>1,3</sup>, Olga O. Lopushanskaya<sup>1</sup>, Nikita E. Levchenko<sup>1</sup>,  
 Roman I. Yurin<sup>1</sup>, Evgeny N. Slugin<sup>1</sup>, Nikolay V. Khandogin<sup>1</sup>, Viktoriia I. Shabinskaya<sup>1</sup>,  
 Yulya G. Zmitrichenko<sup>1</sup>*

## Surgical Treatment of Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer: The Impact of Isolated Lung Chemoperfusion on Overall Survival

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>State Budgetary Healthcare Institution of Stavropol Region, Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, the Russian Federation

**Введение.** Легочная метастазэктомия не входит в стандарты лечения колоректального рака, однако эта операция широко применяется на практике, несмотря на то, что вопрос о её реальной эффективности остается открытым. Также не исследовано влияние изолированной химиоперфузии легких при легочных метастазах колоректального рака на результаты метастазэктомии.

**Цель.** Целью исследования являлось выявление подгруппы (кластера) пациентов с легочными метастазами колоректального рака, в которой легочная метастазэктомия с изолированной химиоперфузией легких улучшает наблюдаемую (общую) выживаемость, по сравнению со стандартной метастазэктомией.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили данные о 133 больных с метастазами колоректального рака, перенесших легочные метастазэктомии с 2016 по 2023 гг. в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Открытые метастазэктомии с изолированной химиоперфузией легких были выполнены 59 (44,4 %) пациентам. Стандартные видеоассистированные и открытые метастазэктомии были выполнены 74 (55,6 %) больным. Общими критериями отбора для легочной метастазэктомии были: излеченность первичной опухоли и вторичных поражений печени, отсутствие локорегионарных рецидивов и функциональная резектабель-

**Introduction.** Pulmonary metastasectomy is not part of the standard treatment for colorectal cancer, but it is widely used in practice, although the question of its real effectiveness remains open. The effect of isolated lung chemoperfusion (ILCP) for colorectal cancer lung metastases on metastasectomy outcomes has also not been studied.

**Aim.** To identify a subgroup (cluster) of patients with colorectal cancer metastases in the lung for whom pulmonary metastasectomy followed by ILCP improves overall survival (OS) compared with standard metastasectomy.

**Materials and Methods.** The study material was data from 133 patients with colorectal cancer metastases in the lung who underwent metastasectomy between 2016 and 2023 at the Thoracic Surgery Department of the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Open metastasectomy followed by ILCP was performed in 59 (44.4 %) patients. In 74 (55.6 %) patients, standard video-assisted and open metastasectomies were performed. The general selection criteria for metastasectomy were cured primary tumor and secondary liver lesions, absence of locoregional recurrence and functional resectability of the patients. Indications for ILCP were resectable pulmonary recurrence, multiple and bilateral lung lesions.

ность пациентов. Показанием к изолированной химиоперфузии легких являлись резектабельные легочные рецидивы, множественное и билатеральное поражение легких.

**Результаты.** Пятилетняя наблюдаемая выживаемость в общей группе пациентов (133) равнялась  $48,2 \pm 6,4$  % с медианой 58,5 % мес. У пациентов, отобранных из общего потока на метастазэктомию с изолированной химиоперфузией легких, медиана наблюдаемой выживаемости составила 54,1 мес. После стандартных метастазэктомий медиана наблюдаемой выживаемости равнялась 60,6 мес. Применение изолированной химиоперфузии легких с цисплатином не компенсировало влияние неблагоприятных факторов, лежащих в основе отбора. Идентифицирован кластер пациентов, у которых наблюдалось повышение наблюдаемой выживаемости после ИХПЛ.

**Заключение.** При колоректальном раке метастазэктомия с изолированной химиоперфузией легких увеличивает наблюдаемую выживаемость, по сравнению со стандартной метастазэктомией у пациентов моложе 56 лет без поражения печени при числе легочных метастазов менее 6. В нашем исследовании таких наблюдений было 15 из 59 ( $25,4 \pm 5,7$  %). В общей когорте пациентов с метастазами колоректального рака в легких, получающих современное медикаментозное лечение, изолированная химиоперфузия легких как метод однократной и кратковременной регионарной химиотерапии существенно не влиял на общую выживаемость.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; легочные метастазы; легочная метастазэктомия; изолированная химиоперфузия легких

**Для цитирования:** Левченко Е.В., Клочков М.В., Михнин А.Е., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Ергян С.М., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В., Шабинская В.И., Змитриченко Ю.Г. Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на общую (наблюдаемую) выживаемость. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(4): 717-726.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-717-726

✉ Контакты: Михнин Александр Евгеньевич, dr-alex5@yandex.ru

## Введение

Несмотря на очевидный прогресс в лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака и отсутствие доказательств, полученных в рандомизированных исследованиях, легочная метастазэктомия является одобренной экспертным сообществом широко распространенной тактикой хирургического лечения [1, 2]. В большинстве когортных исследований сообщается о положительном влиянии метастазэктомии на выживаемость [3–5]. На сегодняшний день опубликовано лишь два рандомизированных исследования легочной метастазэктомии при колоректальном раке, оставивших открытым вопрос о её преимуществах перед консервативным лечением [6, 7]. Lee и соавт. (2021) в систематическом обзоре, охватывающем 6 пригодных для метаанализа исследований, не выявили убедительных преимуществ метастазэктомии, отмечая предвзятость отбора больных для хирургического лечения [8].

Изучены факторы, негативно влияющие на результаты метастазэктомии: нерадикальность уда-

**Results.** Five-year OS in all patients who underwent metastasectomy (133) was  $48.2 \pm 6.4$  % with a median of 58.5 months. In patients selected from the general cohort for metastasectomy using ILCP, median OS was 54.1 months. After standard metastasectomy, the median overall survival was 60.6 months. The use of ILCP with cisplatin did not offset the effects of the adverse selection factors. A cluster of patients was found who had an increase in OS after ILCP.

**Conclusion.** In colorectal cancer, metastasectomy followed by ILCP increases OS compared to standard metastasectomy in patients younger than 56 years with no liver metastases and fewer than 6 lung lesions. In our study, there were 15 of 59 such observations ( $25.4 \pm 5.7$  %). In the general cohort of patients with pulmonary metastases of colorectal cancer who received modern drug treatment, ILCP with cisplatin as a method of one-time and short-term regional chemotherapy did not significantly affect OS.

**Keywords:** colorectal cancer; lung metastases; pulmonary metastasectomy; isolated lung chemoperfusion

**For Citation:** Evgeny V. Levchenko, Mikhail V. Klochkov, Aleksandr E Mikhnin, Konstantin Yu. Senchik, Oleg Yu. Mamontov, Stepan M. Ergnyan, Olga O. Lopushanskaya, Nikita E. Levchenko, Roman I. Yurin, Evgeny N. Slugin, Nikolay V. Khandogin, Viktoriia I. Shabinskaya, Yulya G. Zmitrichenko. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer: the impact of isolated lung chemoperfusion on overall survival. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(4): 717-726. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-717-726

ления первичной опухоли, внелегочные метастазы, множественные и билатеральные легочные очаги, вовлечение внутригрудных лимфатических узлов, раннее появление легочных метастазов (DFI < 12 мес.), уровень РЭА > 10 нг/мл [9–12].

Общая пятилетняя выживаемость больных колоректальным раком после легочной метастазэктомии, по данным большинства исследователей, находится в диапазоне 21,6–54,3 % [3, 6, 10, 13]. Лишь две публикации, основанные на одном и том же материале (785 наблюдений из 46 японских госпиталей), сообщают о пятилетней выживаемости 68,1 % [5] и 62,5 % [14], причем в публикации Okumura и соавт. [5] наблюдаемая выживаемость при наличии нескольких неблагоприятных прогностических факторов равнялась 48,9 %.

К настоящему времени в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России накоплен значительный опыт применения изолированной химиоперфузии легких (ИХПЛ) при легочных метастазах широкого спектра опухолей [15], однако её влияние на

результаты метастазэктомии при колоректальном раке не изучалось. Цель исследования — оценить наблюдаемую выживаемость больных колоректальным раком, перенесших легочную метастазэктомию в стандартном варианте и с применением технологии ИХПЛ, а также идентифицировать кластер пациентов, в котором ИХПЛ статистически значимо повышает выживаемость.

**Материал и методы**

Материалом исследования явилась серия из 133 последовательных наблюдений за пациентами, перенесшими хирургическое удаление легочных метастазов колоректального рака с 2016 по 2023 гг. в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Общими критериями отбора

**Таблица 1. Сравнительная оценка основной и контрольной групп по исследуемым переменным**  
**Table 1. Comparative assessment of the study and control groups according to the variables studied**

Имя переменной	Содержание переменной	Основная группа n = 59 ME + ILCP	Контрольная группа n = 74 STANDARD_ME	P level* P <sub>ТМФ</sub> /U-test
SEX	1 мужчины, 2- женщины. SEX = 1:	22 (37 %)	31 (42 %)	< <b>0,0001</b>
AGE	Возраст, медиана	52,0	60,5	< <b>0,0001</b>
COLON	Локализация опухоли в толстой кишке	30	40	0,7299
RECT	В прямой кишке	31	34	0,4881
GRADE	Степень дифференцировки G1	17/59	8/52	0,1130
	Степень дифференцировки G2	30/59	24/52	<b>0,0765</b>
	Степень дифференцировки G3	12/59	19/52	<b>0,0890</b>
pT	Категория pT1	0/56	4/71	0,1296
	Категория pT2	4/56	13/71	0,1133
	Категория pT3	28/56	35/71	1,0000
	Категория pT4	24/56 (43 %)	19/71 (27 %)	<b>0,0622</b>
pN	Категория pN0	18 (31 %)	31 (42 %)	<b>0,0538</b>
	Категория pN1	29	34	0,7299
	Категория pN2	9 (15 %)	6 (8 %)	< <b>0,0001</b>
pM1	Категория pM1	19	22	0,8506
LREG_REC	Местный или регионарный рецидив первичной опухоли	8	15	0,3616
HEP	Метастазы в печени	25 (42 %)	23 (31 %)	0,2056
HEP_INT	Срок появления метастазов в печени	10,16	8,48	0,8143
BRAIN	Метастазы в головном мозге	8	3	<b>0,0607</b>
BR_INT	Срок появления метастазов в головном мозге, медиана мес.	47,6	48,26	0,2351
DFI_0	Срок появления легочных метастазов, медиана мес.	8,32	15,83	<b>0,0007</b>
NUMBER	Число удаленных легочных метастазов, среднее значение	6,41	2,11	< <b>0,0001</b>
SIZE	Наибольший размер удаленного метастаза, среднее значение, мм	20,78	20,28	0,2849
L_REC	Легочный рецидив	29	20	<b>0,0113</b>
LREC_INT	Срок появления легочного рецидива, медиана мес.	24,56	37,73	<b>0,0091</b>
BILAT	Билатеральные легочные метастазы	45 (76 %)	23 (31 %)	< <b>0,0001</b>
TARG	Таргетная терапия	37 (63 %)	30 (41 %)	<b>0,0145</b>
OX	Платиносодержащие схемы ХТ	44 (76 %)	63 (85 %)	0,1861
DT	ВУ референсного метастаза, среднее значение, сут.	103,0	126,18	0,8461
KRAS	Мутация в гене KRAS	16/28	14/24	1,0000
NRAS	Мутация в гене NRAS	5/28	0/24	<b>0,0541</b>
BRAF	Мутация в гене BRAF	2/28	1/23	1,0000
CENS	CENS=1 Завершенные наблюдения	24 (41 %)	14 (19 %)	<b>0,0071</b>

\* жирным шрифтом выделены переменные с p < 0,1

на легочную метастазэктомию являлись: радикально удаленная первичная опухоль, отсутствие инструментальных признаков локо-регионарного рецидива, излеченные вторичные печёночные и внепеченочные очаги, отсутствие отдаленных метастазов других локализаций, функциональная операбельность больных. Критериями целевого отбора для метастазэктомии с ИХПЛ были множественное и двустороннее поражение легких, резектабельные рецидивы легочных метастазов после хирургического лечения.

Открытые метастазэктомии с ИХПЛ проведены у 59 (44,4 %) больных, которые составили основную группу. Стандартные видеоассистированные и открытые метастазэктомии выполнены у 74 (55,6 %) пациентов контрольной группы. До легочной метастазэктомии практически все больные обеих групп получали химиотерапию в адьювантном, либо лечебном режимах. У 107 пациентов (80,5 %) проводились схемы с оксалиплатином (FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, XELOX); схемы без препаратов платины получили 22 больных (16,5 %).

В силу того, что из общего потока поступающих для хирургического лечения больных производился целенаправленный отбор на ИХПЛ пациентов с неблагоприятными факторами прогноза (множественные и билатеральные метастазы, легочные рецидивы), контрольная группа существенно отличалась от основной. Сравнительная оценка обеих групп представлена в табл. 1.

Обращают внимание следующие отличия основной группы (ИХПЛ) от контрольной: преобладание более молодых пациентов, женщин; большая глубина инвазии и более обширное лимфогенное метастазирование первичной опухоли; раннее появление легочных метастазов; большая частота легочных рецидивов; более частое метастатическое поражение головного мозга; большая частота мутаций в гене NRAS.

Доля пациентов категории N1-2 в основной группе составляла 64 %, в контрольной — лишь 54 % ( $p = 0,0538$ ). Метастатическое поражение головного мозга в основной группе зафиксировано в дальнейшем у 8 пациентов (14 %) против 3 (4 %) в контрольной ( $p = 0,061$ ). Среднее количество удаленных из легкого метастазов в основной группе равнялось 6,41, в контрольной — 2,11 ( $p < 0,0001$ ). Локальные рецидивы в легком зафиксированы у 29 (49 %) больных основной группы и у 20 (27 %) контрольной ( $p = 0,0113$ ). Двустороннее поражение легких в основной группе отмечалось у 45 (76 %) и в контрольной — у 23 (31 %) пациентов ( $p < 0,0001$ ). Число законченных наблюдений в основной группе равнялось 24 (41 %) и в контрольной — 14 (19 %) ( $p = 0,0071$ ).

Существенные различия основной и контрольной групп, обусловленные спецификой отбора больных на ИХПЛ из общего потока поступавших для легочной метастазэктомии, привели к невозможности как прямого, так и выборочного сравнений в формате «случай-контроль». Это привело к усложнению дизайна исследования и необходимости применения метода ручной кластеризации наблюдений на основе пошаговых оценок влияния перечисленных в табл. 1 переменных на ход кривых выживаемости.

*Техника операций.* При олигометастатическом поражении обычно осуществляли удаление узлов в пределах здоровых тканей в объеме краевой резекции, сегментэктомии или лобэктомии. При множественном поражении преимущественно выполняли прецизионное электрохирургическое иссечение всех выявленных узлов с ушиванием зон коагуляции.

*Методика ИХПЛ.* После метастазэктомии легкое изолировали от системного кровотока, подключали сосуды легкого к магистралям перфузионной установки и отмывали сосудистое русло органа 300 мл физиологического раствора. Включенное в перфузионный контур легкое антеградно перфузировали раствором цитостатика в течение 30 мин. при температуре 37 °C с объемной скоростью 130–150 мл/мин, с контролем давления в легочной артерии и подачей кислорода в оксигенатор 1 л/мин. Цисплатин использовали у 57 пациентов в средней дозе 191 мг, мелфалан — у двух пациентов в дозе 50 мг. По завершении ИХПЛ легкое отмывали от цитостатика и включали в системный кровоток.

Статистическая обработка выполнялась в пакете StatSoft Statistica v.12. с построением кривых кумулятивной выживаемости Каплана – Майера в модуле Survival Analysis. Значимость различий оценивали встроенными тестами Log-Rank, Gehan's Wilcoxon, F-Test Fisher. Пороговым уровнем статистической значимости считали  $p = 0,05$ . Наблюдаемую выживаемость рассчитывали от даты первой метастазэктомии до даты смерти пациента от любой причины (законченные наблюдения) или даты последнего осмотра (цензурированные наблюдения).

Поиск границ кластера, состоящего из наблюдений основной и контрольной групп, в котором химиоперфузия обеспечивала превосходство наблюдаемой выживаемости, выполняли путем визуального сравнения кумулятивных кривых основной и контрольной групп по каждой исследуемой переменной с варьированием точки отсечения. Переменные, содержащие участки превышения выживаемости основной группы, использовали для дальнейшей пошаговой ручной кластеризации. Границы кластера задавали встроенным инструментом Select Cases модуля

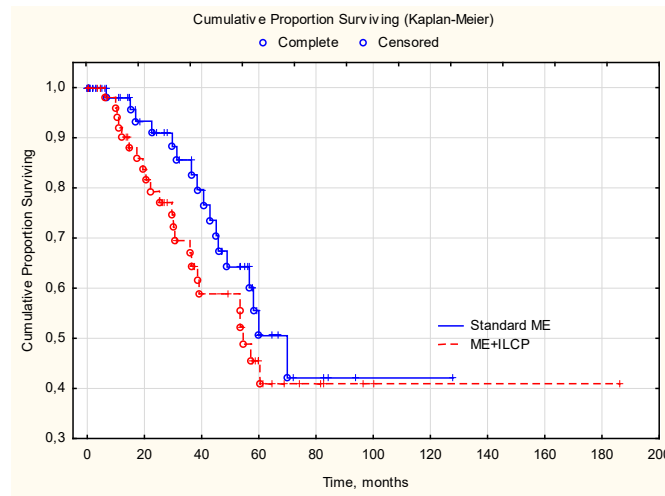


Рис. 1. Наблюдаемая выживаемость (overall survival) больных с легочными метастазами колоректального рака в основной (ME + ILCP, n = 59) и контрольной (Standard ME, n = 74) группах. Log-Rank Test p = 0,22880; Gehan's Wilcoxon Test p = 0,08244; Cox's F-Test p = 0,01518

Fig. 1. OS of patients with colorectal cancer metastases to the lungs in the study (ME + ILCP, n = 59) and control (Standard ME, n = 74) groups. Log-Rank test p = 0.22880; Gehan's-Wilcoxon test p = 0.08244; Cox F test p = 0.01518

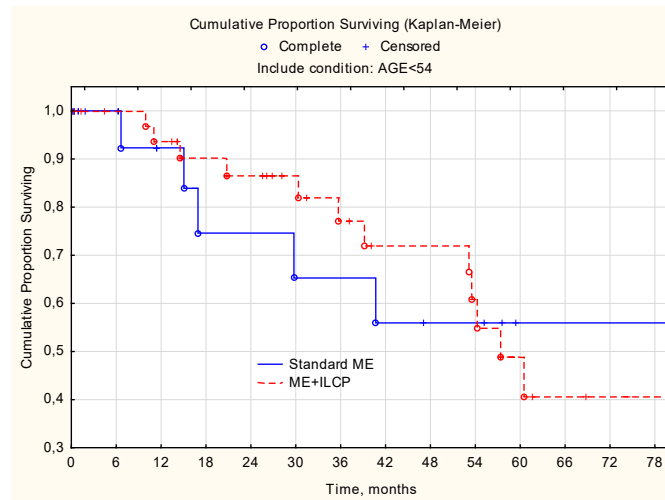


Рис. 2. Превышение наблюдаемой выживаемости больных моложе 54 лет в основной группе (метастазэктомия с ИХПД) по отношению к контрольной (стандартные метастазэктомии)

Fig. 2. Excess of OS of patients up to 54 years in the main group (metastasectomy with ILCP) compared with the control group (standard metastasectomies)

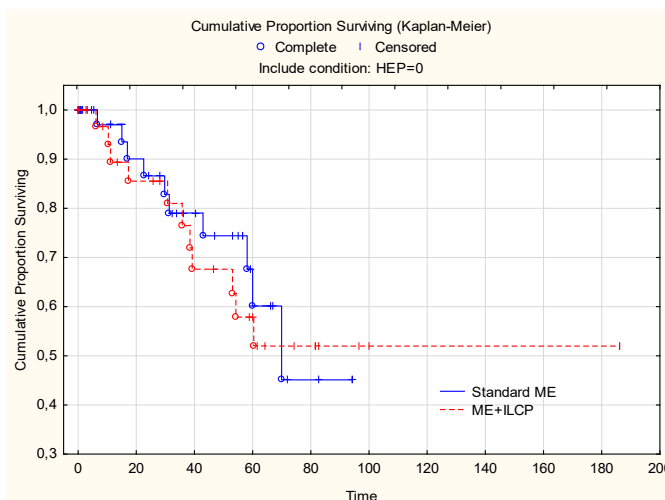


Рис. 3. Наблюдаемая выживаемость больных без печеночных метастазов колоректального рака в основной и контрольной группах. Gehan's Wilcoxon Test p = 0,53850 Include condition: HEP = 0

Fig. 3. OS of patients without colorectal cancer metastases to the liver in the main and control groups. Gehan-Wilcoxon test p = 0.53850 Include condition: HEP = 0

Survival Analysis. Для численных и категориальных переменных методом пошагового перебора определяли оптимальный порог разделения, ориентируясь на минимальный уровень статистической значимости. Поиск границ кластера завершали по достижении уровня статистической значимости  $p \leq 0,05$  различий выживаемости включенных в кластер наблюдений обеих групп.

## Результаты

Наблюдаемая (общая) выживаемость (ОВ) является центральной контрольной точкой оценки эффективности лечения. Для всего массива боль-

ных, включенных в исследование ( $n = 133$ ), медиана ОВ составила 58,5 мес., пятилетняя выживаемость равнялась  $48,2 \pm 6,4 \%$ . Медиана ОВ в основной группе (метастазэктомии с ИХПД) равнялась 54,09 мес. и в контрольной — 60,59 мес.

Пятилетняя выживаемость в основной группе равнялась  $40,9 \pm 8,6 \%$ , в контрольной —  $50,5 \pm 9,5 \%$ .

Причиной худшей наблюдаемой выживаемости основной группы мы считаем влияние факторов неблагоприятного прогноза (легочные рецидивы, множественные и билатеральные метастазы), лежавших в основе отбора больных на химиоперфузию.

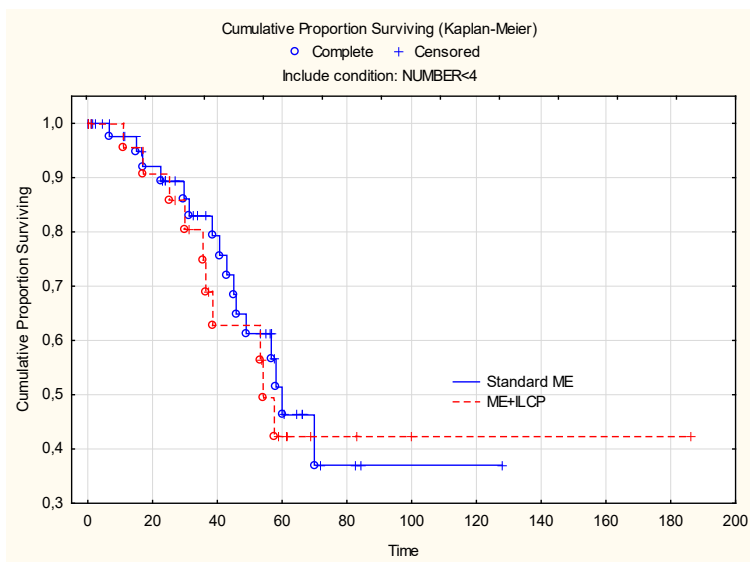


Рис. 4. Наблюдаемая выживаемость в основной и контрольной группах у больных с олигOMETASTATическим поражением легких. Log-Rank Test  $p = 0,72236$  Include condition: NUMBER < 4

Fig. 4. OS in the main and control groups in patients with oligometastatic lung disease. Log-Rank Test  $p = 0.72236$  Include condition: NUMBER < 4

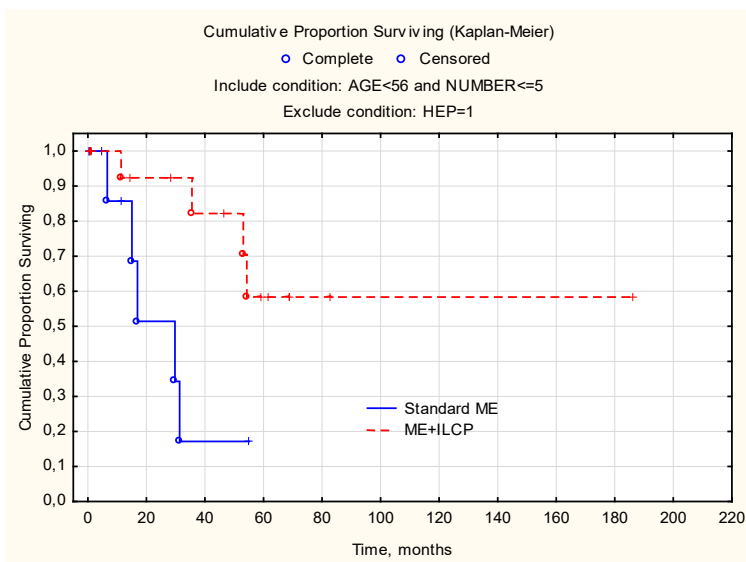


Рис. 5. Наблюдаемая выживаемость больных из основной (ME + ILCP,  $n = 14$ ) и контрольной (Standard ME,  $n = 9$ ) групп, входящих в кластер с критериями Include condition: AGE < 56 and NUMBER <= 5 Exclude condition: HEP = 1. Log-Rank Test  $p = 0,03932$ ; Gehan's Wilcoxon Test  $p = 0,02973$ ; Cox's F-Test  $p = 0,08566$

Fig. 5. OS of patients in the main (ME + ILCP,  $n = 14$ ) and control (Standard ME,  $n = 9$ ) groups included in the cluster with criteria Include condition: AGE < 56 and NUMBER <= 5 Exclude condition: HEP = 1. Log-rank test  $p = 0.03932$ ; Gehan-Wilcoxon test  $p = 0.02973$ ; Cox F test  $p = 0.08566$

### Переменные, ассоциированные с улучшением наблюдаемой выживаемости в результате ИХПЛ

Под улучшением ОВ мы подразумеваем превышение либо уравнивание выживаемости после метастазэктомии с ИХПЛ в сравнении со стандартными метастазэктомиями. Совпадение кривых выживаемости основной группы, имеющих негативные факторы прогноза, и контрольной группы без негативных факторов может указывать на эффективность дополнительной технологии, применяемой в основной группе.

*Возраст (AGE).* Превышение ОВ после метастазэктомии с ИХПЛ наблюдалось у более молодых пациентов. При варьировании возрастной границы максимальные различия кривых выживаемости отмечены в точке разделения 54 года. У больных моложе 54 лет ИХПЛ давала преимущество в выживаемости (рис. 2), тогда как у пациентов старше 54 лет наблюдалась статистически значимо худшая ОВ, по сравнению со стандартными метастазэктомиями ( $p < 0,01$ ).

*Излеченные печеночные метастазы (HEP).* Синхронное или метакронное метастатическое поражение печени являлось значимым негативным фактором прогноза. После успешной хирургической резекции, лучевой, радиочастотной абляции или химиоэмболизации печень, вероятно, могла оставаться скрытым источником вторичного метастазирования, перечеркивающим эффект глубокой санации легочных очагов. У пациентов, не имевших печеночных метастазов, ИХПЛ выравнивала выживаемость основной группы по сравнению с контрольной (рис. 3), тогда как при наличии метастазов ОВ контрольной группы стабильно превалировала.

*Количество легочных метастазов (NUMBER).* С ростом числа удаленных очагов возрастает вероятность оставления в легком скрытых микрометастазов. Кривые наблюдаемой выживаемости совпадали при олигометастатическом поражении с количеством очагов менее 4 (рис. 4), при большем числе метастазов преимущество ОВ имела группа стандартных метастазэктомий.

*Платиносодержащие схемы химиотерапии (OX).* Из 59 больных основной группы 44 пациента (75 %) до метастазэктомии с ИХПЛ получили от 6 до 21 курса химиотерапии по схемам с оксалиплатином. Выживаемость больных, ранее не получавших платиносодержащие схемы, не имела межгрупповых различий, тогда как стандартные метастазэктомии демонстрировали статистически значимое преимущество у ранее получавших оксалиплатин. Таким образом, ИХПЛ цисплатином выравнивала ОВ основной группы с контрольной у пациентов, не леченных препаратами платины.

*Категория pT первичной опухоли.* Стандартные метастазэктомии сопровождались лучшей наблюдаемой выживаемостью у больных с категорией первичной опухоли pT2-3, однако ход кривых выживаемости у больных с pT4 совпадал.

*Локальные рецидивы (LREG\_REC).* Среди больных без локо-регионарных рецидивов первичной опухоли преимущество выживаемости наблюдалось у перенесших стандартные метастазэктомии, тогда как в подгруппе с рецидивами различий не отмечено.

*Срок появления легочных метастазов (DFI\_0)* от момента удаления первичной опухоли, являющийся важным прогностическим фактором ОВ, не влиял на эффект ИХПЛ при пошаговом варьировании точки разделения от 0 до 24 мес. При сроке появления метастазов менее 12 мес. кривые выживаемости совпадали, для метастазов, возникших через 12 мес. и более, преимущество имела контрольная группа.

*Таргетная терапия (TARG)* применялась у 63 % больных основной и 41 % пациента контрольной группы. У пациентов, не получавших таргетные препараты, кривые наблюдаемой выживаемости совпадали и значимо отличались у пролеченных с использованием таргетной терапии.

*Билатеральность легочных метастазов (BILATER).* При односторонних легочных метастазах кривые выживаемости основной и контрольной групп совпадали до 30 мес., в то время как при билатеральном поражении преимущество в выживаемости имели больные, перенесшие стандартные метастазэктомии.

### Переменные, не ассоциированные с улучшением наблюдаемой выживаемости в результате ИХПЛ

*Гендерная принадлежность (SEX).* Стандартные метастазэктомии ассоциировались с лучшей наблюдаемой выживаемостью независимо от гендерной принадлежности больных.

*Локализация первичной опухоли (COL/RECT)* в ободочной, либо прямой кишке, не оказывала влияния на эффективность ИХПЛ.

*Категории pN и M первичной опухоли, дифференцировка первичной опухоли (GRADE)* не влияли на эффективность ИХПЛ.

*Максимальный размер наибольшего легочного метастаза (SIZE)* также не оказывал влияния на эффект ИХПЛ при пошаговом варьировании порога разделения от 5 до 30 мм.

*Кластер эффективной ИХПЛ.* Из общего массива данных ( $n = 133$ ) удалось идентифицировать кластер из 23 наблюдений, в котором ИХПЛ обеспечивала статистически значимое превосходство выживаемости, в сравнении со

стандартными метастазэктомиями (рис. 5). Критериями включения в кластер являлись: возраст < 56 лет, число легочных метастазов — менее 6, отсутствие печеночных метастазов. Кластер состоял из 14 больных, перенесших метастазэктомию с ИХПЛ, и 9 контрольных наблюдений. Доля больных с положительным эффектом химиоперфузии составила 14/59 (23,7 ± 5,7 %) от числа перенесших ИХПЛ. Медиана выживаемости в кластере при стандартных метастазэктомиях равнялась 17 мес. в наблюдениях с ИХПЛ не была достигнута, нижний квартиль выживаемости (25<sup>th</sup> - percentile) составил 11,9 мес. и 46,2 мес. соответственно. Одногодичная выживаемость вошедших в кластер пациентов основной группы (ИХПЛ) равнялась 92 ± 7 % и контрольной — 69 ± 13 %.

Дополнительные характеристики кластера: рак прямой кишки имел место у 15, ободочной кишки — у 9 пациентов. Число мужчин равнялось 7, женщин — 16. Билатеральные метастазы отмечены в 12 наблюдениях. Медиана возраста пациентов равнялась 48 годам, медиана срока появления легочного поражения — 16,4 мес., медиана числа легочных метастазов — 2, средний максимальный размер наибольшего метастаза — 24,1 мм. Медиана ВУ = 113 сут., СЕА — 9,59 нг/мл.

В кластер вошли оба пациента, которым ИХПЛ проводилась препаратом мелфалан. Пять больных, включенных в кластер эффективной ИХПЛ, также входили в аналогичный кластер пациентов со статистически значимым повышением легочной безрецидивной выживаемости.

### Обсуждение

Параметры наблюдаемой выживаемости, полученные в нашем исследовании, соответствуют мировым данным. Пятилетняя выживаемость составила 48,2 ± 6,4 %. Близкий показатель 45,3 % на материале 128 наблюдений приводят Inoue и соавт. (2004) [4]. Медиана выживаемости равнялась 58,5 мес. (95 % CI [48,9–69,5]). В публикации Zong и соавт. (2020), охватывающей более 2 тыс. наблюдений, медиана выживаемости равнялась 38 мес. [16]. В метаанализе Lee и соавт. (2017) (2 082 наблюдения) медиана составляла 42,8 мес. [8].

Сравнение выживаемости больных с вторичными, множественными и билатеральными легочными очагами после метастазэктомии с ИХПЛ и выживаемости при стандартных метастазэктомиях, выполненных остальным пациентам, показало, что химиоперфузия с цисплатином не позволяет компенсировать влияние перечисленных негативных прогностических факторов: разница медиан выживаемости со-

ставляла 6 мес. с преимуществом контрольной группы. Кроме перечисленных, также имелись следующие отличия основной группы (ИХПЛ) от контрольной (табл. 1): большая глубина инвазии первичной опухоли pT4 (43 % против 27 %,  $p = 0,062$ ); более обширное лимфогенное метастазирование pN2 (15 % против 8 %,  $p < 0,001$ ); меньшие сроки появления легочных метастазов (8,3 мес. против 15,8 мес.,  $p = 0,007$ ); большая частота легочных рецидивов (49 % против 27 %,  $p = 0,012$ ); более частое метастатическое поражение головного мозга (14 % против 4 % ( $p = 0,061$ )); большая частота мутаций в гене NRAS (5/28 против 0/24,  $p = 0,054$ ); недостоверно более частое поражение печени (42 % против 31 %,  $p = 0,2$ ).

Анализируя найденные в исследовании границы кластера эффективной ИХПЛ, можно предполагать, что лучшая выживаемость пациентов молодого возраста обусловлена большей иммунной реактивностью организма, проявляющейся в частности лучшим ответом на ИХПЛ. Также весьма вероятно, что излеченные печеночные метастазы нивелируют положительный эффект химиоперфузии легких, поскольку остаточные печеночные микроочаги являются конкурентным источником вторичной диссеминации. Относительно критерия включения в кластер наблюдений с количеством легочных очагов менее 6: у большинства пациентов имел место олигометастатический вариант легочной диссеминации, при котором метастазэктомия с ИХПЛ обеспечивает достаточно глубокую санацию легкого. Можно предполагать, что при множественных легочных очагах повышена вероятность синхронного внелегочного метастазирования и формирования химиорезистентных клонов.

У 44 из 59 (75 %) пациентов основной группы метастазэктомии предшествовала химиотерапия по схемам, включающим оксалиплатин. Показания к метастазэктомии возникали при развитии легочных метастазов при исчерпании эффекта лечебной химиотерапии, что указывает на развитие химиорезистентности, в частности, к препаратам платины. У 57 из 59 больных основной группы химиоперфузия проводилась препаратом цисплатин. Следует отметить, что два пациента, получивших ИХПЛ мелфаланом, продемонстрировали положительный эффект химиоперфузии и вошли в кластер эффективной ИХПЛ.

### Выводы

1. Медиана наблюдаемой выживаемости больных колоректальным раком, перенесших метастазэктомию по поводу легочных метастазов, равняется 58,5 мес. Пятилетняя выживаемость составляет 48,2 ± 6,4 %.



2. В сплошной выборке ( $n = 133$ ) при целенаправленном отборе на метастазэктомии с ИХПЛ больных с неблагоприятными факторами прогноза и проведением стандартных метастазэктомий остальным, медиана наблюдаемой выживаемости в группе ИХПЛ равнялась 54,1 мес. и в группе стандартных метастазэктомий — 60,6 мес.

3. Использование цисплатина для ИХПЛ у пациентов, длительно получавших платиносодержащую полихимиотерапию, не обеспечивает достаточную санацию легкого.

4. ИХПЛ цисплатином при легочной метастазэктомии статистически значимо повышает наблюдаемую выживаемость у больных колоректальным раком моложе 56 лет без печеночных метастазов при количестве легочных очагов менее 6. В нашем исследовании таких наблюдений было 14 из 59 ( $23,7 \pm 5,7 \%$ ).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 75 от 26.01.2007. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No. 75 dated 26.01.2007. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

#### Financing

The work was performed without external funding.

#### Участие авторов

Левченко Е.В. — идея исследования, непосредственное исполнение метастазэктомий с химиоперфузиями, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи; Клочков М.В. — сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, подготовка иллюстраций; Михнин А.Е. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи;

Сенчик К.Ю. — аппаратное обеспечение и техническое исполнение химиоперфузий;

Мамонтов О.Ю., Ергнян С.М., Юрин Р.И. — участие в метастазэктомиях с химиоперфузиями, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных, прослеживание больных;

Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В. — участие в метастазэктомиях с химиоперфузия-

ми, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных;

Шабинская В.И. — написание черновика рукописи, участие в метастазэктомиях с химиоперфузиями, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных;

Змитриченко Ю.Г. — прослеживание больных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

Levchenko E.V. — conceived the idea of the study, directly executed metastasectomies with chemoperfusion, critically revised the manuscript, and gave final approval of the article; Klochkov M.V. — collected and initially processed the material, conducted statistical analysis and data interpretation, drafted the manuscript, and prepared illustrations;

Mikhnin A.E. — collected, analyzed, and interpreted data, drafted the manuscript, and gave final approval of the article;

Senchik K.Yu. — was responsible for the hardware and technical execution of chemoperfusion;

Mamontov O.Yu., Yergnyan S.M., Yurin R.I. — participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, managed patients, and tracked patient progress;

Lopushanskaya O.O., Levchenko N.E., Slugin E.N., Khandogin N.V. — participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, and managed patients;

Shabinskaya V.I. — drafted the manuscript, participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, and managed patients;

Zmitrichenko Y.G. — managed patients.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Handy J.R., Bremner R.M., Crocenzi T.S., et al. Expert consensus document on pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2019; 107(2): 631-49.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.028>.
2. Li J., Yuan Y., Yang F., et al. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). *J Hematol Oncol.* 2019; 12(1): 16.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0702-0>.
3. Yokoyama S., Mitsuoka M., Kinugasa T., et al. Survival after initial lung metastasectomy for metastatic colorectal cancer in the modern chemotherapeutic era. *BMC Surg.* 2017; 17(1): 54.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0252-8>.
4. Inoue M., Ohta M., Iuchi K., et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(1): 238-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.017>.
5. Okumura T., Boku N., Hishida T., et al. Surgical outcome and prognostic stratification for pulmonary metastasis from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104(3): 979-987.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.03.021>.
6. Treasure T., Farewell V., Macbeth F., et al. Pulmonary metastasectomy versus continued active monitoring in colorectal cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. *Trials.* 2019; 20(1): 718.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3837-y>.

7. Milosevic M., Edwards J., Tsang D., et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. *Colorectal Dis.* 2020; 22: 1314-24.
8. Lee K.Y., Lau J., Siew B.E., et al. Does pulmonary metastasectomy of colorectal metastases translate to better survival? A systematic review. *Ann Acad Med Singap.* 2021; 50(10): 773-781.-DOI: <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2021255>.
9. Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю., et al. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17 (2): 60-70.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70>. [Akhmedov B.B., Davydov M.M., Fedyanin M.Yu., et al. Prognostic factors in the treatment of lung metastases from colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(2): 60-70.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70>. (In Rus)].
10. Carvajal C., Facundo H., Puerto P., et al. Lung metastasectomy from colorectal cancer, 10-year experience in a South American Cancer Center. *Frontiers in Surgery.* 2022; 9(913678).-DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.913678>.
11. Gössling G.C.L., Chedid M.F., Pereira F.S., et al. Outcomes and prognostic factors of patients with metastatic colorectal cancer who underwent pulmonary metastasectomy with curative intent: a Brazilian experience. *Oncologist.* 2021; 26(9): e1581-8.-DOI: <https://doi.org/10.1002/onco.13802>.
12. 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(6): 962-969.-DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw273>.
13. Osoegawa A., Kometani T., Fukuyama S., et al. Prognostic factors for survival after resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 22(1): 6-11.-DOI: <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.14-00345>.
14. Shimizu K., Ohtaki Y., Okumura T., et al. Outcomes and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer with previously resected hepatic metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 157(5): 2049-57.e1.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.12.075>.
15. Левченко Е.В., Михнин А.Е., Аристидов Н.Ю., et al. Изолированная химиоперфузия легких: 15-летний опыт лечения легочных метастазов. *Вопросы онкологии.* 2022; 68(3): 260-261. [Levchenko E.V., Mikhnin A.E., Aristidov N.Y., et al. Isolated lung chemoperfusion: 15-year experience of treatment of pulmonary metastases. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(3): 260-261. (In Rus)].
16. Zong Z., Zhou T.C., Tang F.X., et al. Impact of site-specific metastases on surgical value and survival among metastatic colorectal cancer patients. *Am Surg.* 2020; 86: 220-7.

Поступила в редакцию / Received / 29.12.2023  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 17.02.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>.  
 Михаил Владимирович Клочков / Mikhail V. Klochkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9968-299X>.  
 Александр Евгеньевич Михнин / Aleksandr E Mikhnin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-4467>.  
 Константин Юрьевич Сенчик / Konstantin Yu. Senchik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-2085>.  
 Олег Юрьевич Мамонтов / Oleg Yu. Mamontov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-2637>.  
 Степан Мкртычевич Ергнян / Stepan M. Ergnyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4835>.  
 Ольга Олеговна Лопушанская / Olga O. Lopushanskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-3874>.  
 Никита Евгеньевич Левченко / Nikita E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>.  
 Роман Иванович Юрин / Roman I. Yurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-8132>.  
 Евгений Николаевич Слугин / Evgeny N. Slugin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3333>.  
 Николай Владимирович Хандогин / Nikolay V. Khandogin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6046-549X>.  
 Виктория Игоревна Шабинская / Viktoriia I. Shabinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-429X>.  
 Юлия Геннадьевна Змитриченко / Yulya G. Zmitrichenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9532>.

