



© *Е.В. Левченко^{1,2}, М.В. Клочков⁴, А.Е. Михнин^{1,2}, К.Ю. Сенчик¹,
 О.Ю. Мамонтов¹, С.М. Ергян^{1,3}, О.О. Лопушанская¹, Н.Е. Левченко¹, Р.И. Юрин¹,
 Е.Н. Слугин¹, Н.В. Хандогин¹, В.И. Шабинская¹*

Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на безрецидивную выживаемость (в легком)

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

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

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

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

© *Evgeny V. Levchenko^{1,2}, Mikhail V. Klochkov⁴, Aleksandr E. Mikhnin^{1,2}, Konstantin Yu. Senchik¹,
 Oleg Yu. Mamontov¹, Stepan M. Yergnyan^{1,3}, Olga O. Lopushanskaya¹, Nikita E. Levchenko¹,
 Roman I. Yurin¹, Evgeny N. Slugin¹, Nikolay V. Khandogin¹, Victoria I. Shabinskaya¹*

Surgical Treatment of Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer: The Impact of Isolated Lung Chemoperfusion on Pulmonary Recurrence-Free Survival

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

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

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

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

Введение. Несмотря на то, что легочная метастазэктомия не входит в стандарты лечения колоректального рака, эта операция широко применяется на практике. Вопрос об её реальной эффективности на сегодняшний день остается открытым. Не изучено влияние изолированной химиоперфузии легких на результаты метастазэктомии при легочных метастазах колоректального рака.

Цель. Выявление подгруппы (кластеры) пациентов с легочными метастазами колоректального рака, для которых легочная метастазэктомия с изолированной химиоперфузией легких повышает безрецидивную выживаемость в легком, по сравнению со стандартной метастазэктомией.

Материалы и методы. Материалом исследования послужила последовательная серия 152 наблюдений за пациентами, перенесшими хирургическое удаление легочных метастазов колоректального рака с 2016 по 2024 гг. в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Общими критериями отбора для легочной метастазэктомии были излеченная первичная опухоль, излеченные вторичные очаги, отсутствие локорегионарных рецидивов и функциональная резектабельность пациентов. Критериями отбора для метастазэктомии с изолированной химиоперфузией легких были билатеральные, множественные и рецидивные легочные метастазы. Практически все пациенты до метастазэктомии получали химиотерапию в лечебном или адъювантном режиме. Открытые

Introduction. Although pulmonary metastasectomy is not part of the standard of care for colorectal cancer, it is widely used in practice. The question of its real effectiveness remains open for the time being. The effect of isolated lung chemoperfusion (ILCP) on the outcome of metastasectomy for colorectal cancer lung metastases has not been studied.

Aim. To identify a subgroup (cluster) of patients with colorectal cancer metastases to the lungs in whom metastasectomy followed by ILCP improves recurrence-free survival (RFS) in the lung compared with standard metastasectomy.

Materials and Methods. The material of the study was a sequential series of 152 observations of patients with colorectal lung metastases who underwent metastasectomy from 2016 to 2024 in the Thoracic Surgery Department of the N.N. Petrov NMRC of Oncology. The general selection criteria for pulmonary metastasectomy were cured primary tumour, cured secondary lesions, and absence of locoregional recurrence and functional resectability of the patients. The selection criteria for metastasectomy with ILCP were bilateral, multiple and recurrent pulmonary metastases. Almost all patients received therapeutic or adjuvant chemotherapy prior to metastasectomy. Open lung metastasectomy followed by ILCP was performed in 66 (43.4 %) patients; video-assisted and open standard metastasectomy were performed in 86 (56.6 %) patients.

метастазэктомии с изолированной химиоперфузией легких были выполнены 66 (43,4 %) пациентам; стандартные видеоассистированные и открытые метастазэктомии — 86 (56,6 %) пациентам.

Результаты. У больных, отобранных на метастазэктомию с изолированной химиоперфузией легких, медиана безрецидивной выживаемости составила 18,8 мес. После стандартных метастазэктомий медиана безрецидивной легочной выживаемости была 21,0 мес. Применение химиоперфузии легких не позволило в полной мере компенсировать влияние неблагоприятных факторов, лежавших в основе отбора.

Заключение. При хирургическом лечении легочных метастазов колоректального рака применение изолированной химиоперфузии легких увеличивает легочную безрецидивную выживаемость в кластере женщин моложе 71 года с билатеральными и множественными легочными очагами, возникшими ранее 12 мес. после удаления первичной опухоли. В нашем исследовании таких наблюдений было 20 из 66 (30,3 ± 5,7 %). В общей когорте пациентов с легочными метастазами колоректального рака, получавших современное лекарственное лечение, изолированная химиоперфузия легких с цисплатином как метод одномоментной и кратковременной регионарной химиотерапии существенно не влияла на легочную безрецидивную выживаемость.

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

Для цитирования: Левченко Е.В., Ключков М.В., Михнин А.Е., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Ергян С.М., Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В., Шабинская В.И. Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на безрецидивную выживаемость (в легком). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 707-716.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-707-716

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

Введение

На сегодняшний день легочная метастазэктомия хотя и не входит в стандарты лечения колоректального рака, однако является широко применяемой операцией, рекомендованной экспертным сообществом [1, 2]. Опубликованы лишь два рандомизированных исследования легочной метастазэктомии при колоректальном раке, оставивших открытым вопрос её эффективности [3, 4]. В нескольких метаанализах было показано, что хирургическое удаление вторичных легочных очагов улучшает прогноз при олигометастатическом поражении [5, 6]. Эффективность метастазэктомии снижается при множественных метастазах, поскольку с ростом числа удаляемых очагов возрастает и вероятность оставления скрытых микрометастазов. Для их подавления была предложена интраоперационная технология изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ), которая позволяет создавать в легком высокую концентрацию цитостатика при его минимальном поступлении в системный кровоток [7]. Несмотря на значительный опыт применения, эффективность ИХПЛ при хирур-

Results. In patients selected for metastasectomy with ILCP the median recurrence-free pulmonary survival was 18.8 months. After standard metastasectomy the median RFS was 21.0 months. The use of ILCP did not fully compensate for the influence of adverse selection factors.

Conclusion. In colorectal cancer, metastasectomy followed by ILCP increases pulmonary RFS in a group of women younger than 71 years with bilateral and multiple pulmonary foci occurring earlier than 12 months after removal of the primary tumour. In our study, there were 20 of 66 such observations (30.3 ± 5.7 %). In the general cohort of patients with pulmonary metastases of colorectal cancer treated with modern drug therapy, ILCP with cisplatin as a method of one-time and short-term regional chemotherapy did not significantly affect pulmonary RFS.

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

For Citation: Evgeny V. Levchenko, Mikhail V. Klochkov, Aleksandr E. Mikhnin, Konstantin Yu. Senchik, Oleg Yu. Mamontov, Stepan M. Yergnyan, Olga O. Lopushanskaya, Nikita E. Levchenko, Roman I. Yurin, Evgeny N. Slugin, Nikolay V. Khandogin, Victoria I. Shabinskaya. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer: the impact of isolated lung chemoperfusion on pulmonary recurrence-free survival. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 707-716. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-707-716

гическом лечении легочных метастазов колоректального рака не изучена.

Локальный эффект химиоперфузии в виде торможения роста микрометастазов может быть оценен по возрастанию безрецидивной легочной выживаемости. Поскольку химиоперфузия кратковременна и проводится однократно, максимальное замедление роста (вплоть до полной санации легкого) следует ожидать в ближайшие сроки после процедуры. При использовании цисплатина, активно связывающегося с белками структур легкого, нельзя исключить, что на определенный период времени в перфузированном легком создается неблагоприятное микроокружение для роста метастазов. По нашим наблюдениям, следовые количества платины обнаруживаются в легком до одного года [7].

Согласно ряду публикаций, безрецидивный интервал после легочной метастазэктомии входит в число независимых предикторов общей выживаемости [8]. Повышение выживаемости можно ожидать в когорте больных, у которых на момент метастазэктомии легкие являются основным источником вторичной диссеминации. У этих пациентов глубокая санация легкого в

результате метастазэктомии с ИХПЛ, вероятно, может изменить общий темп прогрессирования заболевания.

Легочные рецидивы после метастазэктомии могут развиваться как из не выявленных в ходе операции микрометастазов, так и возникать *de novo*, поступая в легкое из скрытого источника метастазирования, например, печени, костного мозга или рецидива первичной опухоли. Обозначить условную границу между двумя этими видами рецидивирования можно, исходя из кинетики метастазов.

Согласно экспоненциальной модели [9], расчетное время роста метастаза диаметром 0,5 мм до минимального диагностируемого размера 3 мм в диапазоне времени удвоения (ВУ) объема опухоли 50–100 сут. составляет 12,7–25,5 мес.

В случае поступления в легкое *de novo* из скрытого очага небольшого комплекса опухолевых клеток размером 10–20 микрон (0,01–0,02 мм) необходимое время роста до диаметра 3 мм при минимальном в наших наблюдениях ВУ = 30 сут. составит 21,4–24,4 мес. Таким образом, рецидивы, возникающие в срок до года после метастазэктомии, следует рассматривать как продолженный рост оставленных в ходе операции микрометастазов. При большем безрецидивном промежутке источником роста могут быть как медленно растущие остаточные микроочаги, так и опухолевые комплексы с большей скоростью роста, поступающие в легкие *de novo*. При безрецидивном интервале свыше двух лет наиболее вероятной причиной рецидива является повторное легочное метастазирование из скрытого источника. Приведенные рассуждения справедливы и для более точных моделей опухолевого роста, в частности, модели Гомпертца, описывающей замедляющийся экспоненциальный рост [10]. Цель исследования — идентифицировать подгруппу (кластер) пациентов с легочными метастазами колоректального рака, в которой метастазэктомия с ИХПЛ повышает легочную безрецидивную выживаемость по сравнению со стандартной метастазэктомией.

Материал и методы

Материалом исследования явилась сплошная серия наблюдений за пациентами, оперированных по поводу легочных метастазов колоректального рака в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2016 по 2024 г. Критериями отбора на легочную метастазэктомию являлись: радикально удаленная первичная опухоль, излеченные вторичные печёночные и внепеченочные очаги, инструментально подтвержденное отсутствие локо-регионарного рецидива, функциональная

операбельность больных. Показаниями к ИХПЛ были множественные и двусторонние легочные метастазы, включая резектабельные легочные рецидивы после метастазэктомий. Из 152 оперированных пациентов открытые метастазэктомии с ИХПЛ были проведены у 66 (43,4 %) больных, которые вошли в основную группу. Видеоассистированные и открытые стандартные метастазэктомии выполнены 86 (56,6 %) пациентам, составившим контрольную группу.

Большинство больных обеих групп до операции получали химиотерапию в адъювантном, либо лечебном режимах. У 108 пациентов (71,1 %) проводились схемы с оксалиплатином (CAPOX, FOLFOX, FOLFOXIRI, XELOX и др.), схемы без препаратов платины получил 31 пациент (20,4 %). Таргетную или иммунотаргетную терапию использовали у 75 (49,3 %) больных.

Методика ИХПЛ. После прецизионной электрохирургической метастазэктомии легкое изолировали от системного кровотока, подключали магистральные сосуды органа к перфузионному аппарату и отмывали легкое от крови 250–300 мл физиологического раствора. Затем легкое антеградно промывали раствором цитостатика со скоростью 130–150 мл/мин в течение 30 мин. при температуре 37 °С с потоком кислорода через оксигенатор 1 л/мин. Цисплатин в средней дозе 191 мг применяли у 57 пациентов, мелфалан в дозе 50 мг — у двух пациентов. По завершении химиоперфузии легкое отмывали от цитостатика и включали в системный кровоток.

Сравнительные характеристики основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

В основной группе преобладали более молодые пациенты. Доля pT4 в основной группе составляла 43 %, в контрольной — 27 % ($p = 0,08$). Доля пациентов категории N1-2 в основной группе составляла 59 %, в контрольной — 43 % ($p = 0,07$). Метастатическое поражение головного мозга в основной группе зафиксировано в дальнейшем у 8 пациентов (12 %) против 4 (4,7 %) в контрольной ($p = 0,13$).

Среднее количество удаленных из легкого метастазов в основной группе было 6,41, в контрольной — 2,14 ($p < 0,001$). Локальные рецидивы в легком зафиксированы с равной частотой у больных основной 30 (46 %) и контрольной 38 (44 %) групп ($p > 0,1$). Билатеральное поражение легких в основной группе отмечалось у 49 (74 %) и в контрольной — у 25 (29 %) пациентов ($p < 0,001$).

Статистическую обработку проводили в модуле Survival Analysis программы StatSoft Statistica v.12. с построением кривых выживаемости Каплана – Майера. Для оценки статистической значимости различий кривых использовали Log-Rank Test, Gehan-Wilcoxon's Test, и Cox's

F-Test. Безрецидивную выживаемость в легком рассчитывали от даты метастазэктомии до даты выявления рецидива (законченные наблюдения) или последнего обследования с отрицательным результатом (цензурированные наблюдения).

Поиск кластера пациентов, которым ИХПЛ давала преимущество легочной безрецидивной выживаемости после метастазэктомии, выполняли методом визуального сопоставления хода кривых Каплана – Майера по каждой из переменных, перечисленных в табл. 1. Выявленные

предикторы с участками превышения выживаемости в основной группе легли в основу поиска границ кластера эффективности ИХПЛ.

Критерии включения в кластер задавали инструментом «Select Cases» модуля Survival Analysis методом последовательного пошагового перебора, ориентируясь на минимальное значение получаемого уровня статистической значимости. Для численных и категориальных переменных поиск порога разделения завершали при достижении уровня значимости $p = 0,05$.

Таблица 1. Сравнительная оценка основной и контрольной групп
Table 1. Comparative assessment of the main and control groups

Имя переменной	Содержание переменной	Основная группа n = 66 ME + ILCP	Контрольная группа n = 86 STANDARD_ME	P level* Ртмф /U-test
AGE	Возраст, медиана	53,0	59,3	< 0,001
SEX	Мужчины	26 (39,4 %)	32 (37,2 %)	0,864
COLON	Локализация опухоли в толстой кишке	34	42	0,1739
RECT	В прямой кишке	32	44	1,0000
GRADE	Степень дифференцировки G1	17/62	10/63	1,0000
	Степень дифференцировки G2	32/62	30/63	0,4830
	Степень дифференцировки G3	13/62	23/63	0,0751
pT	Категория pT1	0/61 (0 %)	4/83	0,1373
	Категория pT2	5/61	14/83	0,1439
	Категория pT3	30/61	43/83	1,0000
	Категория pT4	26/61 (43 %)	22/83 (27 %)	0,0739
pN	Категория pN0	20 (32,8 %)	39 (47 %)	0,0665
	Категория pN1	30	36	0,7417
	Категория pN2	9 (15 %)	8 (9,6 %)	0,4438
pM1	Категория M1	21	26	0,8506
LREG_REC	Местный и/или регионарный рецидив первичной опухоли	9	15	0,6547
REC_INT0	Срок появления мест/рег рецидива первичной опухоли, медиана мес.	27,21	33,64	0,4322
HEP	Метастазы в печени	28 (42,4 %)	28 (32,6 %)	0,2375
HEP_INT	Срок появления метастазов в печени, мес.	10,22	8,50	0,8343
OX	Платиносодержащие схемы XT	47 (71 %)	64 (74 %)	0,7140
TARG	Таргетная терапия	40 (60 %)	35 (41 %)	0,0216
BRAIN	Метастазы в головном мозге	8	4	0,1289
DFI_0	Срок появления легочных метастазов, медиана мес.	8,93	15,83	0,0050
NUM	Среднее число удаленных легочных метастазов	6,41	2,14	< 0,001
SIZE	Средний наибольший размер удаленного метастаза, мм	20,88	20,29	0,2849
NODE	Поражение л/у корня лёгкого	6	18	0,0711
L_REC	Легочный рецидив	30 (46 %)	38 (44,2 %)	1,0000
LREC_INT	Срок появления легочного рецидива, медиана мес.	13,18	11,90	0,0091
BILAT	Билатеральные легочные метастазы	49 (74 %)	25 (29,0 %)	< 0,001
DT	ВУ референсного метастаза, сут.	109,9	127,21	0,7461
KRAS	Мутация в гене KRAS	17/29	14/26	0,7893
NRAS	Мутация в гене NRAS	8/29	0/26	0,0048
BRAF	Мутация в гене BRAF	4/29	1/26	0,3552

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

Результаты

Безрецидивная выживаемость в легком. Локальная безрецидивная выживаемость является первой контрольной точкой оценки эффективности методов регионарной химиотерапии.

По завершённым наблюдениям ИХПЛ сдвигало средние сроки развития легочных рецидивов после метастазэктомии до 17,3 мес. против 15,3 мес. — в контрольной группе ($p = ,0091$). Вместе с тем кумулятивные кривые безрецидивной легочной выживаемости основной и контрольной групп практически совпадали (рис. 1).

Медиана безрецидивной выживаемости больных, перенесших метастазэктомию с ИХПЛ (основная группа), равнялась 18,8 мес., после стандартных метастазэктомий (контрольная группа) — 21,0 мес. Одногодичная безрецидивная выживаемость основной группы составляла $67,2 \pm 6,2 \%$, контрольной — $66,6 \pm 6,3 \%$.

Для объединённого массива данных ($n = 152$) медиана безрецидивной выживаемости равнялась 20,1 мес., одногодичная безрецидивная выживаемость составляла $67,6 \pm 4,4\%$ и 2-летняя — $40,7 \pm 5,0 \%$.

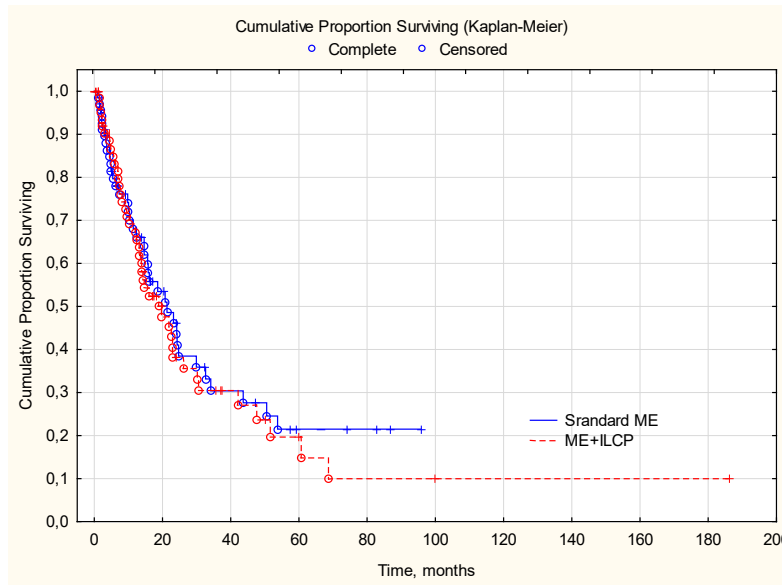


Рис. 1. Легочная безрецидивная выживаемость в основной (ME+ILCP, n = 66) и контрольной (Standard ME, n = 86) группах. Log-Rank Test $p = 0,582$
 Fig. 1. Recurrence-free pulmonary survival in the main (ME+ILCP, n = 66) and control (Standard ME, n = 86) groups. Log-Rank Test $p = 0,582$

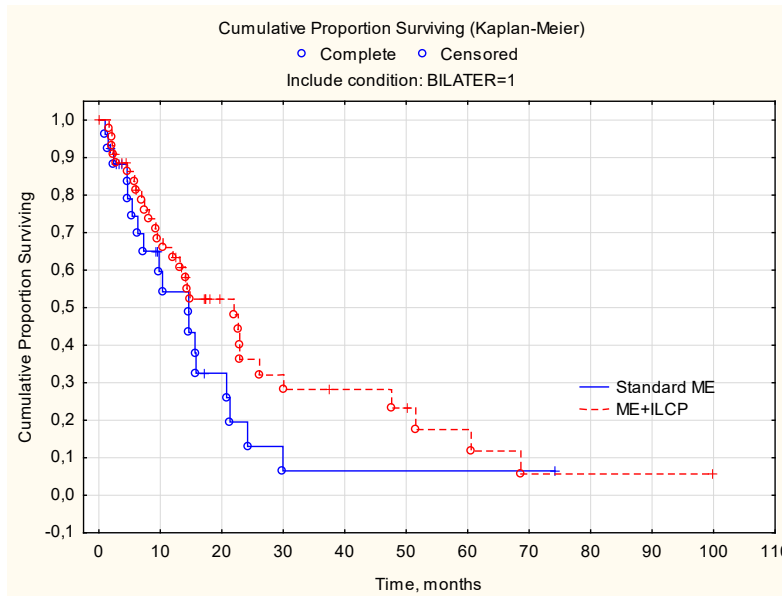


Рис. 2. Повышение легочной безрецидивной выживаемости больных с билатеральными метастазами после ИХПЛ (ME+ILCP), в сравнении со стандартными метастазэктомиями (Standard ME). Log-Rank Test $p = 0,1895$. Include condition: BILATER=1
 Fig. 2. Increase in recurrence-free pulmonary survival in patients with bilateral metastases after ILCP (ME+ILCP) compared to standard metastasectomies (Standard ME). Log-Rank Test $p = 0,1895$. Include condition: BILATER=1

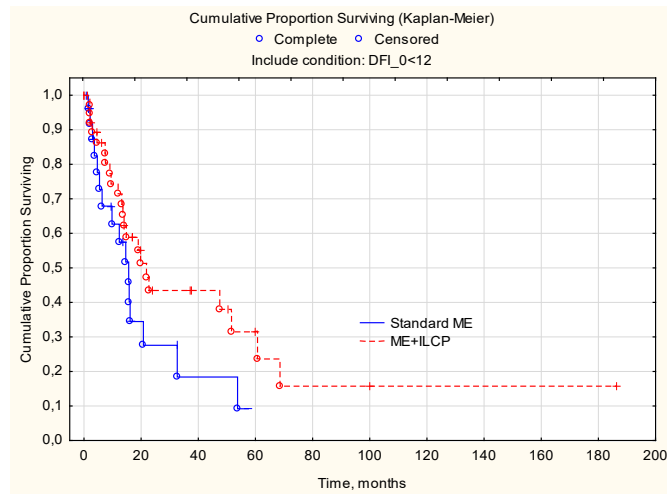


Рис. 3. Преимущество безрецидивной легочной выживаемости основной группы (метастазэктомия с ИХПЛ) при сроках выявления легочных метастазов менее 12 мес. Log-Rank Test $p = 0,13528$ Include condition: $DFI_0 < 12$
 Fig. 3. Advantage in recurrence-free pulmonary survival of the main group (metastasectomy with ILCP) with the detection of pulmonary metastases less than 12 months. Log-Rank Test $p = 0.13528$. Include condition: $DFI_0 < 12$

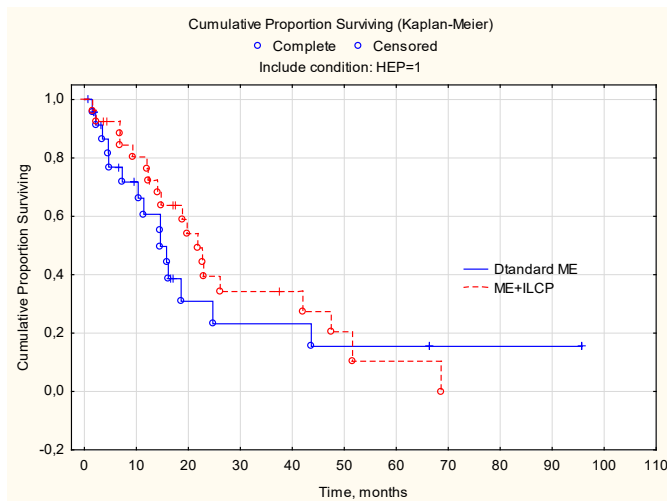


Рис. 4. Преимущество безрецидивной легочной выживаемости у больных с излеченными печеночными метастазами в основной группе (метастазэктомия с ИХПЛ) до 36 мес. после метастазэктомии. Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,19292$ Include condition: $HEP=1$
 Fig. 4. The advantage of recurrence-free pulmonary survival in patients with treated liver metastases in the main group (metastasectomy with ILCP) up to 36 months after metastasectomy. Gehan's Wilcoxon Test $p = 0.19292$. Inclusion condition: $HEP=1$

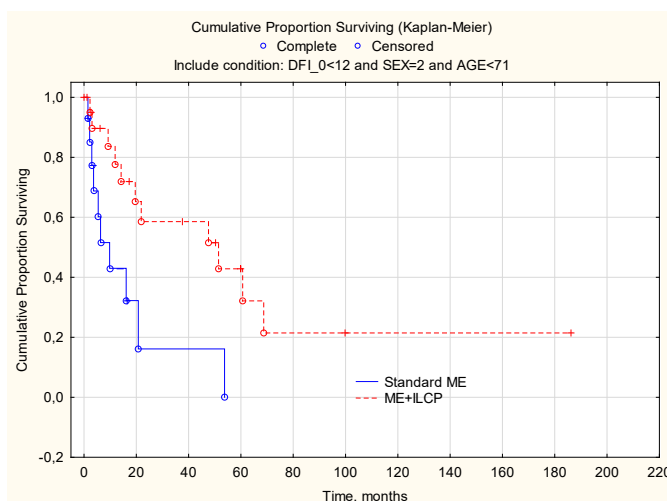


Рис. 5. Кумулятивная выживаемость пациентов основной и контрольной групп в кластере с критериями включения: женщины моложе 71 года, сроки появления легочных метастазов < 12 мес. Log-Rank Test $p = 0,02302$; Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,02309$; Cox's F-Test $p = 0,047410$ Include condition: $DFI_0 < 12$ and $SEX = 2$ and $AGE < 71$
 Fig. 5. Cumulative proportion survival of patients in the main and control groups within the cluster meeting the inclusion criteria: women under 71 years old, onset of lung metastases < 12 months. Log-Rank Test $p = 0.02302$; Gehan's Wilcoxon Test $p = 0.02309$; Cox's F-Test $p = 0.047410$. Inclusion condition: $DFI_0 < 12$ and $SEX = 2$ and $AGE < 71$

Переменные, ассоциированные с превышением безрецидивной выживаемости основной группы

Билатеральность легочного поражения (BILAT). ИХПЛ повышала безрецидивную выживаемость, по сравнению с контролем у больных с двухсторонними легочными метастазами (рис. 2), чего не отмечалось при одностороннем поражении.

Сроки появления легочных метастазов (DFI_0). В общем массиве наблюдений ($n = 152$) медиана времени появления легочных метастазов равнялась 11,97 мес. Стойкий положительный эффект ИХПЛ отмечался у пациентов со сроком появления легочных метастазов менее года (рис. 3). У остальных больных преимущество безрецидивной выживаемости наблюдалось после стандартных метастазэктомий.

Метастазы в печени (HEP). К моменту легочной метастазэктомии излеченные печеночные метастазы имели место у 42,4 % пациентов основной группы (ИХПЛ) и 32,6 % — контрольной группы. Применение ИХПЛ повышало легочную безрецидивную выживаемость у больных с метастазами в печени в сроки до 50 мес. (рис. 4). У пациентов без поражения печени в течение первого года наблюдения ход кривых выживаемости совпадал, далее стандартные метастазэктомии давали некоторое преимущество.

Переменные, ассоциированные с превышением безрецидивной выживаемости основной группы на первом году наблюдения

Локарегионарные рецидивы первичной опухоли (LREG_REC). Наблюдается некоторое превышение безрецидивной выживаемости в первые 14 мес. после метастазэктомии с ИХПЛ в подгруппе пациентов, у которых в дальнейшем не наблюдалось локальных или регионарных рецидивов первичной опухоли (Log-Rank Test, $p = 0,831$; Cox's F-test, $p = 0,329$ 5). Больные, у которых позднее были зафиксированы локарегионарные метастазы, демонстрировали значимо худшую безрецидивную выживаемость после легочной метастазэктомии с ИХПЛ.

Возраст (AGE). При варьировании точки разделения возрастных подгрупп наиболее отчетливое превышение безрецидивной выживаемости основной группы (метастазэктомия с ИХПЛ) в сроки до 9 мес. отмечено у больных моложе 63 лет. Вместе с тем в сроки наблюдения более 9 мес. отмечалось превосходство безрецидивной выживаемости после стандартных метастазэктомий. У пациентов старше 63 лет ИХПЛ не давала каких-либо преимуществ безрецидивной выживаемости в течение первого года после метастазэктомии.

В более поздние сроки достоверное превосходство выживаемости обеспечивали стандартные метастазэктомии.

Гендерная принадлежность (SEX). Женщины имели незначительное преимущество в выживаемости после метастазэктомий с ИХПЛ (основная группа) в сроки до 12 мес. после операции. В более поздние сроки кривые выживаемости совпадали. Кривые безрецидивной выживаемости мужчин до 9 мес. наблюдения совпадали, далее мужчины демонстрировали худшую выживаемость.

Количество легочных метастазов (NUM). При двух и более легочных метастазах в сроки до 9 мес. после метастазэктомии ИХПЛ, в сравнении с контролем, давала некоторое повышение безрецидивной выживаемости.

Вовлечение лимфоузлов средостения (*NODE*) не оказывало влияния на локальную эффективность ИХПЛ.

Время удвоения объема референсного метастаза (DT). В качестве точки разделения мы выбрали величину $VU = 100$ сут., близкую к медиане в наших наблюдениях (107,7 сут.). ИХПЛ давала некоторое преимущество безрецидивной выживаемости при $VU > 100$ сут. в интервале до 60 мес. При времени удвоения $VU < 100$ сут. кривые выживаемости совпадали.

Переменные, не ассоциированные с повышением безрецидивной выживаемости в основной группе

Локализация первичной опухоли (*COLON/RECT*), категории первичной опухоли *pT* и *pN*, степень дифференцировки первичной опухоли (*GRADE*), максимальный размер наибольшего метастаза (*SIZE*), дооперационное применение схем с оксалиплатином (*OX*) не влияли на безрецидивную легочную выживаемость.

Кластер пациентов с преимуществом легочной безрецидивной выживаемости после метастазэктомии с ИХПЛ

Методом ручной кластеризации с варьированием критериев разделения вблизи найденных порогов среди 66 больных, перенесших ИХПЛ, удалось идентифицировать подгруппу из 20 пациентов основной группы (30,3 %) и 10 из 86 больных контрольной группы, в которой химиоперфузия давала статистически значимое преимущество безрецидивной выживаемости. Критериями выделения подгруппы оказались женский пол, возраст менее 71 года и сроки появления легочных метастазов менее 12 мес. (рис. 5).

Дальнейшее сужение кластера за счет подключения дополнительных переменных было невозможно, ввиду потери статистической

значимости вследствие сокращения числа наблюдений. Тем не менее из 30 больных, вошедших в кластер, 26 имели билатеральное поражение. Медиана количества удаленных метастазов равнялась 4, медиана размера — 20 мм и медиана ВУ = 66 сут.

Обсуждение

При целенаправленном отборе на метастазэктомии с ИХПЛ пациентов с повторными, множественными и билатеральными легочными очагами сохраняется небольшое преимущество легочной безрецидивной выживаемости в группе стандартных метастазэктомий. Медиана выживаемости в основной группе составляет 18,8 мес. против 21,0 мес. в контроле. Анализ факторов, негативно влияющих на безрецидивную выживаемость после ИХПЛ, показал, что ведущими из них являются мужской пол, возраст старше 70 лет, поздние сроки появления легочных метастазов после удаления первичной опухоли, развитие локорегионарных рецидивов. Эффект ИХПЛ более выражен у больных с билатеральными легочными метастазами, излеченными печеночными метастазами и у пациентов с развитием в дальнейшем локорегионарных рецидивов первичной опухоли.

Худшая безрецидивная выживаемость мужчин и пациентов старше 70 лет, вероятно, обусловлена сниженной иммунной реактивностью организма.

Повышение легочной безрецидивной выживаемости после ИХПЛ у больных, ранее перенесших хирургическое удаление или радиочастотную абляцию очагов в печени, по нашему мнению, обусловлено тем, что у определенной части таких пациентов имеются остаточные печеночные микрометастазы, являющиеся важным источником легочной диссеминации.

Скрытые локорегионарные рецидивы первичной опухоли, выявляемые в более поздние сроки, нивелируют эффект ИХПЛ, являясь мощным вторичным источником диссеминации.

Срок появления легочных метастазов от момента радикального удаления первичной опухоли связан с её агрессивностью и метастатическим потенциалом. У ряда пациентов легочные метастазы предшествовали удалению первичной опухоли. В подгруппе больных с ранними сроками появления метастазов (менее 12 мес.) отмечался лучший эффект ИХПЛ, который был наиболее выражен у пациентов с низкой скоростью роста референсного метастаза (ВУ > 100 сут.).

Таким образом, дополнение метастазэктомии изолированной химиоперфузией с цисплатином не позволяет полностью компенсировать действие неблагоприятных факторов, лежавших

в основе отбора: рецидивные, множественные и двухсторонние метастазы, исчерпанные возможности системного лекарственного лечения. Можно предполагать, что слабый эффект ИХПЛ при легочных метастазах колоректального рака связан с недостаточной эффективностью однократной экспозиции легкого к цисплатину при проведении химиоперфузии, а также развитием резистентности к препаратам платины на фоне предшествующей многокурсовой терапии по платиносодержащим схемам.

Выводы

1. В сплошной последовательной выборке из 152 пациентов с легочными метастазами колоректального рака выполнение метастазэктомий с ИХПЛ преимущественно при рецидивном, множественном и билатеральном поражении и стандартных метастазэктомий в остальных случаях, продемонстрировало медиану безрецидивной легочной выживаемости 18,8 мес. и 21,0 мес. соответственно. Одногодичная безрецидивная выживаемость основной группы составляла $67,2 \pm 6,2$ %, контрольной — $66,6 \pm 6,3$ %.

2. У больных, большинство из которых ранее получало платиносодержащие схемы химиотерапии, проведение ИХПЛ цисплатином не позволило компенсировать влияние неблагоприятных факторов, лежавших в основе отбора, и уравнивать безрецидивную выживаемость.

3. Метастазэктомия с ИХПЛ повышала легочную безрецидивную выживаемость, по сравнению со стандартной метастазэктомией у женщин с множественными и билатеральными легочными метастазами моложе 71 года при сроках появления легочных очагов менее 12 мес. от удаления первичной опухоли. В нашем исследовании таких наблюдений было 20 из 66. Таким образом, эффективность ИХПЛ по критерию превышения безрецидивной легочной выживаемости равнялась $30,3 \pm 5,7$ %.

4. В общей когорте больных с легочными метастазами колоректального рака, получающих современное лекарственное лечение, ИХПЛ цисплатином, как метод одномоментной и кратковременной регионарной химиотерапии, существенного влияния на безрецидивную легочную выживаемость не оказывает.

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

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study 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., Ергян 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 химиоперфузиями, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных;

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

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

- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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.
- 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>.
- 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)].
- Калинин П.С., Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Мищенко А.В. Изолированная химиоперфузия легкого в лечении его метастатического поражения. *Вопросы онкологии.* 2014; 60(6): 673-678. [Kalinin P.S., Levchenko E.V., Senchik K.Y., Mishchenko A.V. Isolated chemoperfusion of the lung in the treatment of its metastatic lesion. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2014; 60(6): 673-678. (In Rus)].
- 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>.
- Collins V.P., Loeffler R.K., Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1956; 76(5): 988-1000.
- Norton L.A. Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Research Cancer Res.* 1988; 48: 7067-7071.

Поступила в редакцию / Received / 31.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.02.2024

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. Yergnyan / 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 / Victoria I. Shabinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-429X>.

