Метастазы колоректального рака в легких: результаты хирургического лечения и факторы прогноза

Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, М.Ю. Федянин, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, И.С. Стилиди

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

***Контакты:** Бахром Бахтиерович Ахмедов abb_onc@mail.ru*

***Цель исследования** – изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения метастазов колоректального рака в легких, анализ факторов, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения.*

***Материалы и методы.** В исследование включено 211 пациентов с метастазами колоректального рака в легких, которые получали лечение в период с 1994 по 2014 г. Критерием включения было наличие резектабельных или условно резектабельных метастазов при оценке данных компьютерной томографии грудной клетки торакальным хирургом, критериями исключения – наличие первично-множественных злокачественных новообразований и возраст старше 85 лет. Оценивали виды выполненных операций, частоту выполнения операций в объеме R0, частоту послеоперационных осложнений, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.*

***Результаты.** В 162 (76,8 %) случаях из 211 была выполнена атипичная резекция легкого. Хирургическое лечение в объеме пневмон-, билоб- или лобэктомии получили 49 (23,2 %) пациентов из 211. Операция в объеме R0 выполнена в 96,2 % случаев, в объеме R1, R2 – в 2,9 %. Одному пациенту была проведена пробная операция. Клинически значимые послеоперационные осложнения отмечены у 4 (2 %) пациентов, послеоперационная летальность составила 0,5 % (1 случай). Пятилетняя общая выживаемость составила 52,7 %, 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 45,8 %. Достоверным фактором, негативно влияющим на общую выживаемость, было развитие метастазов в срок до 24 мес после первичного радикального лечения (отношение рисков 0,347; 95 % доверительный интервал 0,227–0,53; p <0,0001).*

***Выводы.** Хирургическое лечение на сегодняшний день является полностью оправданным и единственным действительно эффективным методом лечения, который может привести к долгосрочной выживаемости пациентов с метастазами колоректального рака в легких, а наилучшие результаты лечения достигаются при наличии безрецидивного интервала более 24 мес.*

***Ключевые слова:** торакотомия, колоректальный рак, метастазы в легких, хирургическое лечение, факторы прогноза, компьютерная томография*

***Для цитирования:** Ахмедов Б.Б., Кононец П.В., Федянин М.Ю. и др. Метастазы колоректального рака в легких: результаты хирургического лечения и факторы прогноза. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):33–41.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-33-41

CC BY

Colorectal cancer metastases to the lungs: outcomes of surgical treatment and prognostic factors

B.B. Akhmedov, P.V. Kononets, M.Yu. Fedyanin, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev, V.A. Aliev, I.S. Stilidi

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

***Objective:** to evaluate short-term and long-term outcomes of surgical treatment for colorectal cancer metastases to the lungs and to analyze factors affecting the efficacy of surgery.*

***Materials and methods.** This study included 211 patients with colorectal cancer metastases to the lungs treated between 1994 and 2014. We enrolled patients with resectable or conventionally resectable metastases (according to chest computed tomography evaluated by a thoracic surgeon); the exclusion criteria were as follows: multiple primary tumors and age more than 85 years. We assessed the type of surgeries, frequency of R0 resections, incidence of postoperative complications, overall survival, and progression-free survival.*

***Results.** One hundred and sixty-two patients out of 211 (76.8 %) have undergone atypical lung resection. Forty-nine patients (23.2 %) have undergone pneumonectomy, bilobectomy, or lobectomy. The majority of patients (96.2 %) have had R0 resection, whereas 2.9 % of study participants have had R1 or R2 resections. One patient has undergone a trial surgery. Clinically significant postoperative complications were observed in 4 (2 %) patients; postoperative mortality was 0.5 % (1 case). The five-year overall survival rate was 52.7 %; the 5-year progression-free survival rate was 45.8 %. Development of metastases within 24 months after primary surgery was found to be a significant factor negatively affecting overall survival (hazard ratio 0.347; 95 % confidence interval 0.227–0.53; p <0.0001).*

***Conclusions.** Surgical treatment is currently the only truly effective treatment, which can improve long-term survival of patients with colorectal cancer metastases to the lungs; the best treatment results are achieved in patients with a relapse-free interval of more than 24 months.*

***Key words:** thoracotomy, colorectal cancer, lung metastases, surgical treatment, prognostic factors, computed tomography*

***For citation:** Akhmedov B.B., Kononets P.V., Fedyanin M.Yu. et al. Colorectal cancer metastases to the lungs: outcomes of surgical treatment and prognostic factors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):33–41. (In Russ.).*

Введение

Рак толстой кишки входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний в России и мире [1], на долю рака прямой кишки в 2017 г. пришлось 4,9 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований [2]. Чуть более четверти пациентов начинают лечение уже местно-распространенного рака, имея высокий риск развития отдаленных проявлений заболевания. У 20 % пациентов на начало лечения отмечаются отдаленные метастазы [3–5], большая часть которых локализуется в печени (до 70 %) и грудной клетке (до 47 %), при этом метастазы в легких чаще развиваются синхронно с метастазами в печени (до 73 % всех случаев) [6]. Показатели 5-летней выживаемости без лечения у пациентов данной группы весьма низки (не более 5 %) [7, 8]. Только хирургическое лечение с полным удалением всех проявлений заболевания дает значимый шанс на долгосрочную выживаемость: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов после удаления метастазов в легких может достигать 56 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 67,2 % [9–12]. В клиническую практику внедряются новые технологии, так, появилась возможность локального воздействия на метастатические очаги стереотаксической лучевой терапией, также начал шире применяться торакоскопический доступ для хирургического удаления солитарных метастазов. Вопрос о том, какую тактику лечения избрать для конкретного пациента в момент обращения – хирургическую на 1-м этапе или химиотерапию с последующим хирургическим вмешательством, либо химиотерапию с применением локальных методов лечения, пока не решен. Во многом сложность выбора оптимального метода лечения пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в легких заключается в том, что, как уже было сказано выше, чаще всего у них отмечается синхронное метастазирование в другие органы. По этой причине у данной группы пациентов зачастую ограничено применение хирургического метода лечения. В тех случаях, когда речь заходит об оперативном удалении метастазов в легких, встает вопрос об обязательной точной оценке целесообразности данного вмешательства: операция должна быть функционально переносимой, очаги – резектабельными в объеме R0, первичная опухоль и иные метастатические проявления – удалены или асимптомны. Сложность классификации пациентов для определения показаний к хирургическому удалению метастазов в легких и отсутствие достоверных данных о преимуществе того или иного метода лечения предполагают продолжение научных изысканий и проведение клинических исследований.

Цель настоящего **исследования** – изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения метастазов КРР в легких, анализ факторов, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения.

Материалы и методы

Данное исследование основано на ретроспективном анализе историй болезни 211 пациентов с метастазами КРР в легких, которые получали лечение в период с 1994 по 2014 г. в отделении торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Критерием включения было наличие резектабельных или условно резектабельных метастазов при оценке данных компьютерной томографии грудной клетки торакальным хирургом, критериями исключения – наличие первично-множественных злокачественных новообразований и возраст старше 85 лет.

Распространенность опухолевого процесса оценивали по данным компьютерной томографии грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием. Предоперационное обследование обязательно включало колоноскопию, эзофагогастродуоденоскопию, определение уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА). Оценку резектабельности метастатических очагов и целесообразности их удаления проводили на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, абдоминального хирурга, химиотерапевта, лучевого терапевта.

Оценивали виды выполненных операций, частоту выполнения операций в объеме R0, частоту послеоперационных осложнений, 5-летнюю ОВ и 5-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП). Послеоперационные осложнения оценивали по шкале Clavien–Dindo. Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS (IBM SPSS Statistics v. 21). ОВ рассчитывали от даты выполнения первой операции по поводу метастазов в легких до даты последнего наблюдения пациента или смерти, ВБП – от даты выполнения первой операции по поводу метастазов в легких до даты прогрессирования заболевания или смерти пациента. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера, достоверность различий показателей выживаемости между группами оценивали с использованием *log-rank*-теста.

Выполняли анализ факторов, влияющих на выживаемость, а также факторов, влияющих на параметры с 2 возможными вариантами для значения. Для первого использовали регрессию Cox, для последнего – логистическую регрессию. Отношения шансов и отношения рисков (ОР) определяли с использованием таблиц 2 × 2. Для сравнения медиан использовали тест Манна–Уитни, для сравнения качественных критериев – тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность или точный критерий Фишера для малых выборок. Использовали доверительный интервал (ДИ) 95 %.

Результаты

Общая характеристика пациентов. Медиана возраста постановки диагноза составила 61 (27–85) год. Среди пациентов было 95 (45 %) мужчин и 116 (55 %)

женщин. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. *Общая характеристика больных колоректальным раком на момент постановки диагноза*

Table 1. *Characteristics of patients with colorectal cancer upon diagnosis*

Показатель Parameter	Число пациентов, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Стадия заболевания: Disease stage:	
I	9 (4,3)
II	77 (36,5)
III	77 (36,5)
IV	48 (22,7)
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation grade:	
G_1	29 (13,74)
G_2	160 (75,82)
G_3	22 (10,43)
Проявления заболевания: Tumor:	
только первичная опухоль primary tumor alone	163 (77,25)
первичная опухоль с метастазами в легких primary tumor with lung metastases	22 (10,43)
первичная опухоль с метастазами в печени primary tumor with liver metastases	21 (10,95)
первичная опухоль с метастазами в легких и других органах primary tumor with metastases to the lungs and other organs	5 (2,37)

У 22,75 % пациентов метастазы определялись уже на момент постановки диагноза, у остальных развились метахронно, после предшествующего лечения. У 10,43 % пациентов исходно с первичной опухолью определялись метастазы только в легких. Медиана времени до выявления метастазов в легких у остальных пациентов составила 28 (1–138) мес. У большинства пациентов отмечалось одностороннее поражение легких с одиночными очагами размерами до 3 см. Такие пациенты были наиболее вероятными кандидатами на долгосрочную выживаемость при условии успешного удаления метастатических очагов в легких. У 41,7 % пациентов очаги располагались субплевральноно, у 19 % пациентов помимо субплевральных отмечались очаги и в паренхиме легких. На момент выявления у большинства пациентов имелось солитарное поражение легких. У подавляющего большинства пациентов очаги были размером более 1 см.

Уровень РЭА был оценен у 38 пациентов и составил от 1 до 110 нг/мл (медиана – 3,07 нг/мл). Повышение уровня РЭА отмечено лишь у 10 (26,3 %) пациентов из 38. Только у 4 пациентов РЭА был выше 3 норм, что отражает благоприятные прогностические характеристики исследуемой группы. Уровень СА-19–9 был оценен у 23 пациентов и составил от 1 до 481 МЕ/мл (медиана – 13 МЕ/мл). Только у 2 пациентов уровень СА-19–9 был повышен.

Химиотерапию до резекции внутригрудных метастазов получали 112 (53,1 %) пациентов, среди них полный ответ на лечение отмечен в 2 (1,8 %) наблюдениях, частичный ответ – в 18 (16,1 %), стабилизация – в 51 (45,5 %). У 41 (36,6 %) из 112 получавших химиотерапию пациентов отмечалось прогрессирование КРР на фоне химиотерапии.

Хирургическое лечение метастазов КРР в легких. Показанием к операции у 90 % пациентов было то, что очаги в легких оставались единственным проявлением заболевания после комплексного лечения. При этом у 41 (19,4 %) пациента операция выполнялась на фоне прогрессирования опухолевого процесса. Наиболее часто выполняемым объемом хирургического вмешательства была атипичная резекция легкого – 76,8 % (162 из 211) пациентов; пневмон-, билоб- или лобэктомия проведена у 23,2 % (49 из 211) пациентов.

Характеристика выполненных операций представлена в табл. 2.

Таблица 2. *Характеристика выполненных операций у больных колоректальным раком*

Table 2. *Characteristics of surgeries performed in patients with colorectal cancer*

Показатель Parameter	Число пациентов, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Вид операции: Type of surgery:	
односторонняя unilateral	190 (90,0)
двусторонняя одномоментная bilateral simultaneous	8 (3,8)
двусторонняя последовательная bilateral consecutive	13 (6,2)
Хирургический доступ: Surgical approach:	
торакотомия thoracotomy	92 (43,6)
видеоторакоскопия video-assisted thoracoscopic surgery	118 (55,9)
двусторонняя видеоторакоскопия video-assisted bilateral thoracoscopic surgery	1 (0,5)

Операции преимущественно выполнялись из торакоскопического доступа. У 40 (18,9 %) пациентов была выполнена лимфодиссекция. У 203 (96,2 %) пациентов операции были выполнены в объеме R0, в объеме R1 оперированы 4 (1,9 %) пациента, у которых при гистологическом исследовании определялись опухолевые клетки по линии резекции, R2-резекция выполнена 3 (1,4 %,) пациентам, из них 2 пациентам операции проводились с симптоматической целью на фоне распада опухоли, 1 пациенту выполнена циторедуктивная операция на фоне прогрессирования

заболевания. Одному (0,5 %) пациенту была проведена пробная операция.

У большинства пациентов метастазы локализовались только субплеврально. Был проанализирован выбор хирургического доступа в зависимости от локализации и распространения метастатических очагов (табл. 3).

Таблица 3. *Выбор хирургического доступа в зависимости от локализации метастатических очагов в легких, n (%)*

Table 3. *Choice of surgical approach depending on the location of lung metastases, n (%)*

Локализация метастазов Location of metastases	Торакотомия Thoracotomy	Видеоторакоскопия Video-assisted thoracoscopic surgery	Всего Total
Субплевральные Subpleural	20 (22,9)	67 (77,1)	87 (100)
В толще паренхимы In parenchyma	51 (60,7)	33 (39,3)	84 (100)
Субплевральные и в толще паренхимы Subpleural and in parenchyma	21 (52,5)	19 (47,5)	40 (100)
Всего *Total*	*92 (43,6)*	*119 (56,3)*	*211 (100)*

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов. Тем не менее даже при расположении опухолевых очагов в толще паренхимы в 39,2 % случаев удавалось завершить операцию торакоскопически, однако преимущественно выполнялись операции в объеме анатомических резекций лоб- и билобэктомий.

Особенности хирургического лечения и послеоперационные осложнения представлены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, клинически значимые послеоперационные осложнения III–IV степени тяжести отмечены только у 4 (1,9 %) пациентов. Послеоперационная летальность составила 0,5 % (1 пациент); этот пациент перенес в общей сложности 3 операции на органах грудной клетки.

Также была проанализирована продолжительность использования наркотических анальгетиков и госпитализации в зависимости от хирургического доступа (табл. 5).

Как следует из табл. 5, торакотомия является более травматичным операционным доступом. Пациенты, которым была выполнена торакотомия, дольше нуждались в использовании наркотических анальгетиков (p <0,001), и им требовалось более длительное пребывание в стационаре (p <0,001).

Частота лечебного патоморфоза метастазов КРР в легких после химиотерапевтического лечения представлена в табл. 6.

Таблица 4. *Послеоперационные осложнения у больных с метастазами колоректального рака в легких по классификации Clavien–Dindo*

Table 4. *Postoperative complications in patients with colorectal cancer metastases to the lungs (Clavien–Dindo classification)*

Осложнение Complication	Число пациентов, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Не отмечалось None	196 (92,9)
II степени: Grade II: пневмония pneumonia нарушение ритма сердца arrhythmia	 9 (4,3) 2 (0,9)
IIIA степени: Grade IIIA: эмпиема плевры pleural empyema продувание по дренажу air leak	 1 (0,5) 2 (0,9)
IVA степени: острый тромбоз яремной вены Grade IVA: acute thrombosis of the jugular vein	1 (0,5)

Таблица 5. *Послеоперационный период у больных с метастазами колоректального рака в легких в зависимости от хирургического доступа*

Table 5. *Postoperative period in patients with colorectal cancer metastases to the lungs depending on surgical approach*

Показатель Parameter	Хирургический доступ Surgical approach	
	Торакотомия Thoracotomy	Видеоторакоскопия Video-assisted thoracoscopic surgery
Медиана длительности использования наркотических анальгетиков, сут (мин.–макс.) Median duration of narcotic analgesic use, days (min–max)	10 (2–29)	7 (1–16)
Медиана числа послеоперационных койко-дней (мин.–макс.) Median duration of postoperative hospital stay (min–max)	9 (3–20)	6 (1–19)

Как следует из табл. 6, клинически значимые показатели лечебного патоморфоза (патоморфоз III–IV степени) отмечены у 33 (15,7 %) пациентов. Относительно низкая частота достижения выраженного лечебного патоморфоза служит дополнительным обоснованием для использования активной хирургической тактики в отношении данной категории пациентов.

Таблица 6. *Лечебный патоморфоз метастазов колоректального рака в легких*

Table 6. *Therapeutic pathomorphosis of colorectal cancer metastases to the lungs*

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число пациентов, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Нет патоморфоза No pathomorphosis	61 (28,8)
Слабый (>50 % жизнеспособных клеток опухоли) Poor (> 50 % of viable tumor cells)	74 (35,1)
Умеренный (20–50 % жизнеспособных клеток опухоли) Moderate (20–50 % of viable tumor cells)	43 (20,4)
Выраженный (<20 % жизнеспособных клеток опухоли) Pronounced (<20 % of viable tumor cells)	28 (13,3)
Полный лечебный патоморфоз Complete therapeutic pathomorphosis	5 (2,4)

Отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения за пациентами составила 68,9 мес. Графически 5-летняя ОВ представлена на рис. 1, ВБП – на рис. 2. Пятилетняя ОВ достигла 52,7 %, 5-летняя ВБП составила 45,8 %.

На момент анализа погибли 98 (46,4 %) пациентов. Только 5 (2,4 %) пациентов были потеряны для наблюдения в срок до 1 года с момента операции на легких, что отражает высокую прослеженность в исследуемой группе.

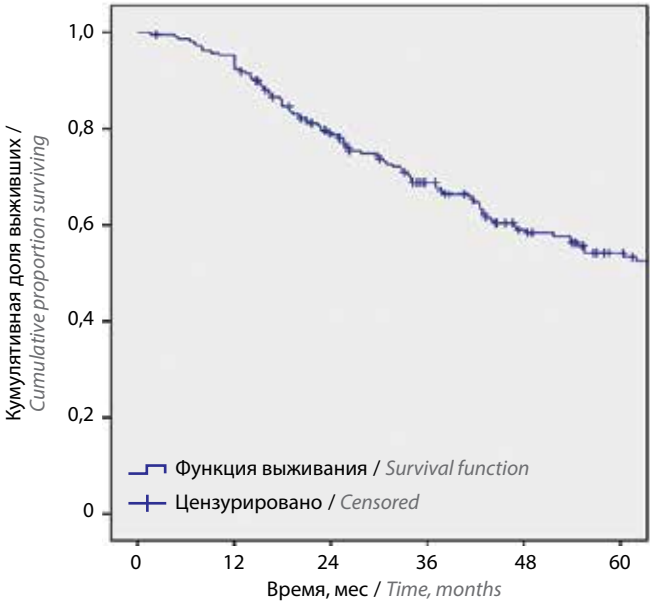

Рис. 1. *Пятилетняя общая выживаемость больных колоректальным раком с метастазами в легких*

Fig. 1. *Five-year overall survival of patients with colorectal cancer and lung metastases*

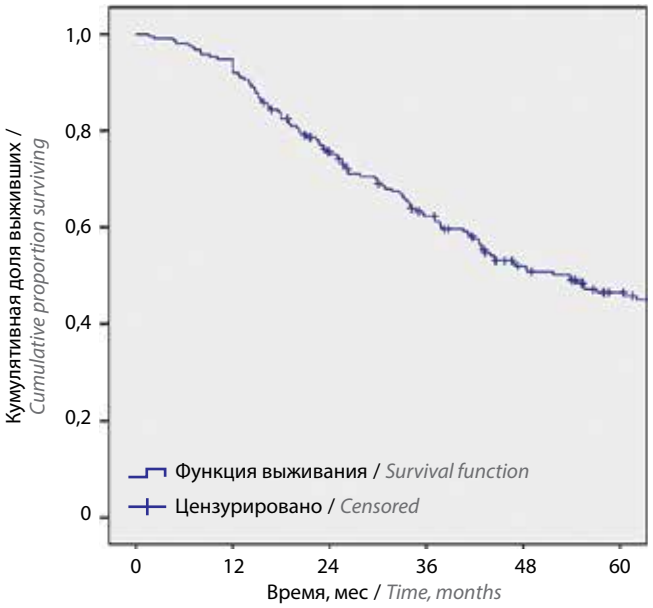

Рис. 2. *Пятилетняя выживаемость без прогрессирования больных колоректальным раком с метастазами в легких*

Fig. 2. *Five-year progression-free survival of patients with colorectal cancer and lung metastases*

Несмотря на предположение о возможном достоверном влиянии на показатели ОВ ($p = 0,632$) и ВБП ($p = 0,481$), нами не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов с одно- и двусторонним поражением легких. При анализе выживаемости в зависимости от наличия поражения внутригрудных лимфатических узлов выявлено, что удаление внутригрудных лимфатических узлов не привело к достоверному изменению показателей ОВ ($p = 0,251$) и ВБП ($p = 0,123$).

Выживаемость в зависимости от максимального размера опухолевых очагов (более 3 см или менее 3 см) различалась незначительно. Данный фактор не имел прогностического значения в нашей исследуемой группе (для ОВ $p = 0,871$; для ВБП $p = 0,972$). Потенциальное влияние на выживаемость может оказывать количество метастатических очагов. Мы разделили пациентов на тех, у кого имелся солитарный метастаз, и тех, кто имел множественные метастазы в легких. Анализ выживаемости представлен в табл. 7.

Статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от количества метастатических очагов не выявлено.

В табл. 8 представлен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от радикальности операции.

У подавляющего большинства пациентов в исследуемой группе операции были выполнены в объеме R0, из-за чего различия в выживаемости не достигли достоверных значений. ОВ пациентов с метастазами КРР в легких в зависимости от выполнения операции в объеме R0 представлена на рис. 3.

В табл. 9 представлены результаты анализа влияния сроков развития метастатического поражения легких у больных с метастазами КРР в легких на прогноз заболевания. Группа пациентов была разделена на тех, у кого метастазы были выявлены в срок до или после 24 мес после удаления первичной опухоли.

Таблица 7. *Выживаемость больных с метастазами колоректального рака в легких в зависимости от количества метастатических очагов в грудной полости*

Table 7. *Survival of patients with colorectal cancer metastases to the lungs depending on the number of metastatic foci in the chest*

Количество метастатических очагов Number of metastatic foci	5-летняя выживаемость, % 5-year survival rate, %	*p*	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Один One	50,7	0,408	0,821	0,531–1,313
Несколько Several	57,4			

Таблица 8. *Выживаемость в зависимости от радикальности резекции*

Table 8. *Patient survival depending on the type of resection*

Радикальность резекции Type of resection	5-летняя выживаемость, % 5-year survival rate, %	*p*	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
R0	54	0,157	1,8	0,787–4,119
R1/2	40			

Таблица 9. *Пятилетняя общая выживаемость в зависимости от сроков развития метастазов в легких*

Table 9. *Five-year overall survival depending on the time to lung metastasis development*

Срок прогрессирования Time to progression	5-летняя выживаемость, % 5-year survival rate, %	*p*	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Ранее 24 мес Before 24 months	37,9	<0,0001	0,347	0,227–0,53
Позже 24 мес Later 24 months	68,5			

Выживаемость достоверно выше в группе пациентов, у которых метастазы развились спустя 2 года и позже после первичного радикального лечения.

В нашей исследуемой группе 112 (53,1 %) пациентов до резекции метастазов получали системную химиотерапию. Мы проанализировали влияние предшествующей химиотерапии и ее эффективности на

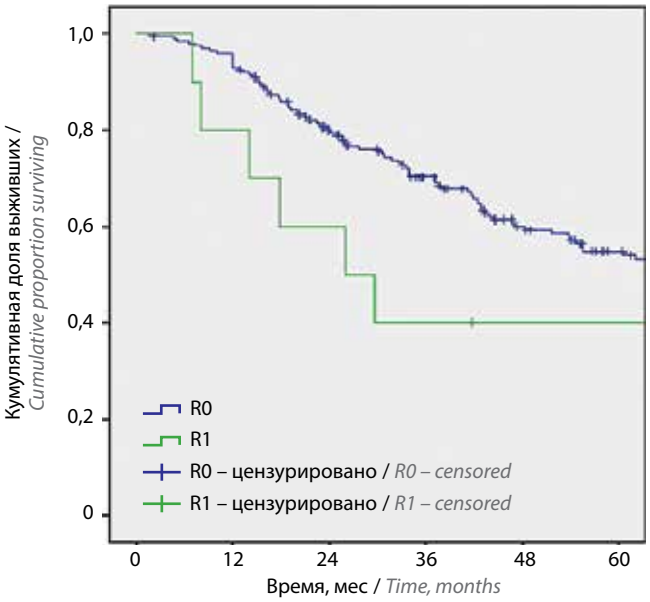

Рис. 3. *Общая выживаемость больных с метастазами колоректального рака в легких в зависимости от радикальности операции по поводу метастазов в легких*

Fig. 3. *Overall survival of patients with colorectal cancer metastases to the lungs depending on the type of resection for lung metastases*

отдаленные результаты лечения по поводу резекции внутригрудных метастазов. Выявлена тенденция к более высоким показателям ОВ и ВБП у пациентов, которые получали химиотерапию, но статистически значимых различий не получено. Тем не менее среди пациентов, получавших химиотерапию, ВБП была достоверно выше у тех, у кого получен ответ на лечение как минимум в виде стабилизации заболевания. ОВ получавших химиотерапию пациентов в зависимости от эффекта последней представлена на рис. 4.

Как видно из рис. 4, при наличии эффекта от химиотерапии ОВ была достоверно выше. ВБП у пациентов с эффектом от химиотерапии также была достоверно и значимо выше.

Обсуждение

В нашем исследовании единственным значимым прогностическим фактором в общей группе пациентов была длительность безрецидивного периода после первичного лечения. В подгруппе пациентов, получавших химиотерапию, на ОВ и ВБП также влияла эффективность лекарственного лечения. Наличие только 1 общего прогностического фактора позволило исключить проведение многофакторного анализа параметров выживаемости.

Полученные результаты коррелируют с мировой практикой, так, по данным T. Okumura и соавт., выполнившим ретроспективный анализ результатов лечения 785 пациентов из 46 лечебных учреждений Японии, 5-летняя ОВ при выполнении резекции метастазов КРР в легких достигает 37,1 % с медианой наблюдения 65 мес. При многофакторном анализе независимыми

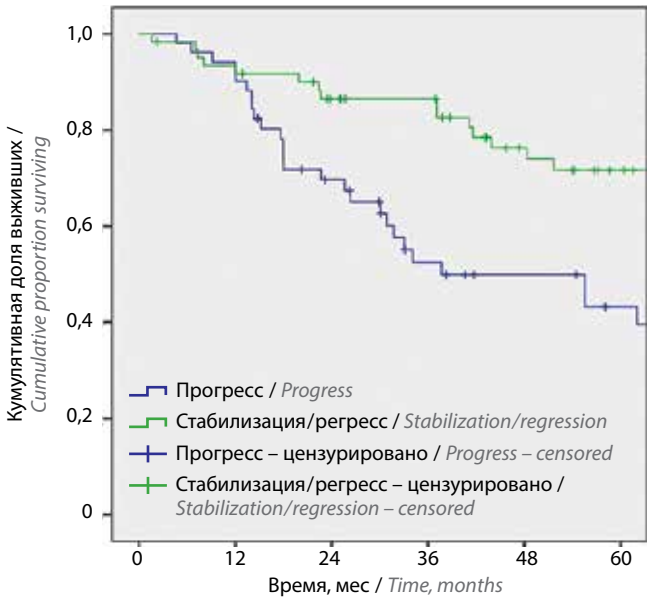

Рис. 4. *Общая выживаемость больных с метастазами колоректального рака в легких в зависимости от эффекта проведенной до резекции метастазов химиотерапии*

Fig. 4. *Overall survival of patients with colorectal cancer metastases to the lungs depending on the efficacy of preoperative chemotherapy*

прогностическими факторами, влиявшими на ОВ, явились возраст пациентов старше 70 лет, период без прогрессирования менее 2 лет, удаление метастазов других локализаций до хирургического вмешательства на грудной клетке, повышение уровня РЭА и количество метастатических очагов в легких более 3. На основании полученных данных авторы предложили шкалу оценки рисков, распределив пациентов на 3 группы: высокого, умеренного и низкого риска. При этом 5-летняя ОВ пациентов в группах была следующей: при низком риске – 89,4 %, при умеренном риске – 72,5 %, при высоком риске – 48,9 % [13]. Аналогичную работу опубликовали M. Al-Ameri и соавт. на основании информации о 756 пациентах, перенесших хирургическое удаление метастазов КРР в легких: 5-летняя ОВ составила 56 %, к сроку 2,9 года наблюдения погибли 35 % (268 из 756) пациентов. Для проведения многофакторного анализа авторы использовали шкалу рисков, предложенную T. Okumura и соавт. [13], разделив пациентов на группы высокого, умеренного и низкого риска на основании возраста, длительности времени до прогрессирования, наличия экстраторакальных опухолевых очагов, повышенного уровня РЭА до операции на легких и количества метастазов. По данным анализа были установлены достоверные прогностические значения: у пациентов с высоким риском ОР равнялось 4,35 (95 % ДИ 2,49–7,62; p <0,001), у пациентов с умеренным риском – 1,94 (95 % ДИ 1,38–2,72; p <0,001) относительно пациентов с низким риском [13]. Количество метастатических очагов как фактор прогноза также оценивался в работе J.H. Cho и соавт., но при анализе информации о 626 пациентах, прошедших лечение в период с 1985 по 2012 г., достоверных прогностических факторов, влиявших на ОВ, получено не было [10]. Однако в 2015 г. эти же авторы опубликовали статью, в которой уже на основании анализа результатов лечения 616 пациентов в период с 1994 по 2013 г. было отмечено достоверное влияние количества метастатических очагов на ОВ. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от количества метастазов в легких: пациенты с одиночным очагом (группа I), пациенты с 2–3 метастазами (группа II) и пациенты с 4 и более метастазами (группа III). Пятилетняя ОВ составила 70; 56,2 и 33,7 % соответственно (группа I против группы II, p <0,001; группа II против группы III, p = 0,012). Независимыми прогностическими факторами также были названы: 1) возраст старше 70 лет (ОР 1,95; 95 % ДИ 1,22–3,02; p = 0,007); 2) метастазы во внутригрудных лимфатических узлах и проведение лимфодиссекции (диссекция пораженных лимфатических узлов против отказа от лимфодиссекции: ОР 2,41; 95 % ДИ 1,23–4,31; p = 0,012; пораженные лимфатические узлы против непораженных: ОР 2,19; 95 % ДИ 1,08–4,12; p = 0,03, непораженные лимфатические узлы против лимфодиссекции: ОР 0,63; 95 % ДИ 0,74–1,61; p = 0,627); 3) проведение адъювантной химиотерапии (ОР 1,77; 95 % ДИ 1,25–2,47; p <0,002) [14].

К подобным результатам и выводам в своей работе пришел и коллектив авторов во главе с G. Meimarakis. Медиана выживаемости 171 пациента, которым выполнялось хирургическое удаление метастазов КРР в легких, составила 35,2 мес, 5-летняя ОВ пациентов, которым были выполнены R0-резекции, достигла 32,9 %. При многофакторном анализе были выделены следующие факторы, влиявшие на показатели ОВ: радикальность операции (R1/2 против R0: ОР 4,0; 95 % ДИ 1,4–11,8; p = 0,012), поражение внутригрудных лимфатических узлов (ОР 3,6; 95 % ДИ 1,6–8,3; p = 0,002), стадия опухоли по классификации UICC (III–IV стадия против I–II: ОР 2,7; 95 % ДИ 1,2–6,0; p = 0,016), вовлечение плевры (ОР 2,6; 95 % ДИ 1,2–5,7; p = 0,017) и количество метастатических очагов более 2 (ОР 1,69; 95 % ДИ 1,1–3,1; p = 0,023). Однако необходимо отметить, что последний фактор был прогностически достоверен только при локализации первичной опухоли в прямой кишке [15].

Аналогичные результаты продемонстрировали M.G. Zampino и соавт. в работе, основанной на анализе 199 случаев хирургического лечения пациентов по поводу метастазов КРР в легких. Период наблюдения после выполнения метастазэктомий составил 4 года, 5-летняя ОВ пациентов достигла 43 %. При проведении многофакторного анализа на показатель ОВ достоверно влияли радикальность операции (R0 против R1: ОР 4,81; 95 % ДИ 2,77–8,36; p <0,0001), количество метастатических очагов (солитарные очаги против множественных: ОР 1,49;

95 % ДИ 1,02–2,20; p = 0,04), поражение внутригрудных лимфатических узлов (ОР 2,54; 95 % ДИ 1,42–4,53; p = 0,002) и уровень РЭА выше 5 нг/мл (ОР 2,44; 95 % ДИ 1,61–3,71; p = 0,0001) [16].

Не менее интересной является работа S. Renaud и соавт., в которой анализировались результаты хирургического удаления метастазов КРР в легких у 320 пациентов, получавших лечение в период с 1992 по 2011 г. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 33 мес. Авторы не приводят в публикации показателей ОВ для всей группы пациентов, однако выделяют достоверные прогностические факторы, влиявшие на нее. Так, по данным многофакторного анализа, ОВ зависела от поражения внутригрудных лимфатических узлов (при отсутствии такого поражения ОР 0,573; 95 % ДИ 0,329–1,000; p = 0,05) и отсутствия метастазов в печени (ОР 0,387; 95 % ДИ 0,218–0,686; p = 0,001) [17].

Единственным независимым прогностическим фактором ОВ в нашей работе явилось прогрессирование в срок до или после 24 мес после удаления первичной опухоли. Аналогичные результаты были получены в работе T. Okumura и соавт. Из факторов, влиявших на длительность ВБП, авторы выявили период до прогрессирования (менее 2 лет против более 2 лет: ОР 1,68; 95 % ДИ 1,38–2,04; p <0,001), наличие опухолевых очагов вне грудной клетки (ОР 1,25; 95 % ДИ 1,02–1,54; p = 0,04), повышенный уровень РЭА перед операцией на грудной клетке (ОР 1,61; 95 % ДИ 1,34–1,95; p <0,001) и количество определенных при клиническом обследовании метастазов более 3 (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,21–2,10; p <0,01) [13].

В нашем исследовании не у всех пациентов удалось получить данные о дооперационном уровне РЭА в рамках ретроспективного анализа. Среди пациентов, у которых он был оценен, только у 9 отмечалось его исходное повышение, что не позволило включить данный критерий в анализ прогностических параметров выживаемости.

M. Al-Ameri и соавт. не сообщают о показателях ВБП [9]. В работах G. Meimarakis и соавт., M.G. Zampino и соавт., S. Renaud и соавт. ВБП и влияние на нее различных факторов, к сожалению, также не оценивались. В исследовании J.H. Cho и соавт., опубликованном в 2014 г., 5-летняя ВБП достигла 67,2 % у больных раком ободочной кишки и 60,1 % у больных раком прямой кишки (p = 0,004). При проведении многофакторного анализа были выделены следующие независимые прогностические факторы: локализация первичной опухоли в прямой кишке (ОР 1,39; 95 % ДИ 1,07–1,83; p = 0,015) и множественные (более 3) метастазы в легких (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,04–1,89; p = 0,027) [10]. В работе J.H. Cho и соавт., опубликованной в 2015 г., 5-летняя ВБП достигла 34,8 %, на нее достоверно оказывали влияние такие факторы, как период до прогрессирования менее 36 мес (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,14–2,04; p = 0,004), количество метастатических очагов в легких (более 4 очагов против солитарных: ОР 2,17; 95 % ДИ 1,29–3,52; p = 0,004; 2–3 очага против солитарных: ОР 1,51; 95 % ДИ 1,10–2,05; p <0,012) [14].

Проведя сопоставление результатов нашей работы с данными наиболее поздних публикаций, можно сделать заключение о том, что наиболее часто отмечаемым негативным фактором прогноза является раннее прогрессирование после удаления первичной опухоли, что также подтверждают данные метаанализов [18, 19].

Выводы

Таким образом, на основании результатов проведенного анализа можно говорить о том, что хирургическое удаление метастазов КРР в легких позволяет достигать 5-летней ОВ более чем у 50 % пациентов. Раннее прогрессирование после первичного лечения – наиболее значимый негативный фактор прогноза у больных с метастазами КРР в легких. У пациентов данной группы, вероятно, приоритетно решение вопроса о начале системного лечения до хирургического удаления метастатических очагов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva: World Health Organization, 2015.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. (In Russ.)].
3. Van der Geest L.G., Lam-Boer J., Koopman M. et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. Clin Exp Metastasis 2015;32(5):457–65.
4. Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю. и др. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких. Сибирский онкологический журнал 2018;17(2):60–70. [Akhmedov B.B., Davydov M.M., Fedyanin M.Yu. et al. Prognostic factors in the surgical treatment of colorectal cancer metastases in the lungs. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2018;17(2):60–70. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70.
5. Ахмедов Б.Б., Аллахвердиев А.К., Давыдов М.М., Полоцкий Б.Е. Опыт хирургического лечения легочных метастазов колоректального рака. Российский биотерапевтический журнал 2016;15(1):7–8. [Akhmedov B.B., Allakhverdiev A.K., Davydov M.M., Polotskiy B.E. Experience in the surgical treatment of lung metastases colorectal cancer. Russkiy bioterapevticheskiy

zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2016;15(1):7–8. (In Russ.)].
6. Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist J., Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. Sci Rep 2016;6:29765. DOI: 10.1038/srep29765.
7. Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Charnley R.M., Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet 1994;343(8910):1405–10. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92529-1.
8. Poon M.A., O'Connell M.J., Moertel C.G. et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989;7(10):1407–18. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.10.1407.
9. Al-Ameri M., Persson M., Bergmanet P. et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: survival and prognostic factors. J Thorac Dis 2017;9(11):4358–65. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.51.
10. Cho J.H., Hamaji M., Allen M.S. et al. The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer. Ann Thorac Surg 2014;98(4):1231–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.023.
11. Расулов А.О., Давыдов М.М., Алиев В.А. и др. Колоректальный рака с синхронными метастазами в легких: клинические характеристики, лечение, прогноз. Онкологическая колопроктология 2016;6(1):8–13. [Rasulov A.O., Davydov M.M., Aliev V.A. et al. Colorectal cancer with synchronous lung metastases: clinical characteristics, treatment, and prognosis. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2016;6(1):8–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-8-13.
12. Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Аллахвердиев А.К., Полоцкий Б.Е. Определение показаний и объем хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в легкие. Онкологическая колопроктология 2016;6(3):34–42. [Akhmedov B.B., Davydov M.M., Allakhverdiev A.K., Polotskiy B.E. Identifying indications for and volume of surgery in patients with colorectal cancer metastases to the lungs. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2016;6(3):34–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-34-42.
13. 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):979–87. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.021.
14. Cho J.H., Kim S., Namgung M. et al. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer. World J Surg Oncol 2015;13:222. DOI: 10.1186/s12957-015-0621-7.
15. Meimarakis G., Spelsberg F., Angele M. et al. Resection of pulmonary metastases from colon and rectal cancer: factors to predict survival differ regarding to the origin of the primary tumor. Ann Surg Oncol 2014;21(8):2563–72. DOI: 10.1245/s10434-014-3646-1.
16. Zampino M.G., Maisonneuve P., Ravenda P.S. et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. Ann Thorac Surg 2014;98(4):1238–45. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.048.
17. Zellweger M., Abdelnour-Berchtold E., Krueger T. et al. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. Crit Rev Oncol Hematol 2018;127:105–16. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.001.
18. Gonzalez M., Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Future Oncol 2015;11(2 Suppl):31–3.
19. Renaud S., Romain B., Falcoz P.E. et al. *KRAS* and *BRAF* mutations are prognostic biomarkers in patients undergoing lung metastasectomy of colorectal cancer. Br J Cancer 2015;112(4):720–8. DOI: 10.1038/bjc.2014.499.

ORCID авторов / ORCID of authors
С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: https://orcid.org/0000-0002-9303-8379
М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: https://orcid.org/0000-0001-5615-7806

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 01.06.2020. **Принята к публикации:** 13.07.2020.
Article submitted: 01.06.2020. **Accepted for publication:** 13.07.2020.