

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.025

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.025

肺转移瘤的外科治疗进展

沈建飞, 杨成林, 何建行 综述

(广州医科大学第一附属医院胸外科, 广州 510120)

[摘要] 肺转移瘤切除是胸外科的常规手术, 作为晚期癌症患者个体化治疗一部分正逐渐递增。据报道, 转移瘤切除术后的5年生存率为30%~50%。由于缺乏随机对照试验(randomised controlled trial, RCT), 转移瘤切除的疗效只能基于回顾性研究进行评价。本文就目前关于肺转移瘤切除的外科治疗现状进行综述。

[关键词] 肺转移瘤切除术; 预后

Advances in surgical treatment of pulmonary metastases

SHEN Jianfei, YANG Chenglin, HE Jianxing

(Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

Abstract Pulmonary metastasectomy is a commonly performed operation, and as part of personalised treatment for advanced cancer is gradually increasing. Five-year survival rates of 30%~50% are recorded. In the absence of randomized trials, the efficacy of pulmonary metastasectomy only be evaluated by retrospective studies. In this review, we summarized the current treatment of pulmonary metastases.

Keywords pulmonary metastasectomy; prognosis

1 前言

除肺癌手术外, 转移瘤切除术是胸外科开展最多的手术。欧洲肺转移瘤切除术已达胸外科工作量的15%~50%。大部分肺转移瘤患者曾接受针对原发灶的治疗, 通常于常规检查时发现。肺转移瘤一般无特异性症状。有时转移瘤侵犯胸壁引起胸痛, 癌灶大量坏死可引起反复咯血, 最终为了减轻症状不得不选择手术切除。

1997年, 国际肺转移瘤注册中心(The International Registry of Lung Metastases, IRLM)报道来自欧洲和北美5 206例患者的文章具有里程碑意义^[1-2]。IRLM根

据原发肿瘤的不同分成4组: 生殖细胞瘤, 黑色素瘤, 肉瘤和上皮源性肿瘤。该研究发现: 不论何种类型的肿瘤, 原发灶切除术后转移瘤出现的间隔时间越长和转移灶越少, 转移瘤术后患者的生存时间就越长。

该研究中46%的患者为单个孤立转移灶, 32%的患者原发肿瘤切除后出现肺转移瘤的间隔时间 ≥ 3 年。肺部单发转移和转移瘤出现的间隔时间较长均预示着手术切除患者预后良好。作者报道18%的患者存在这两种特征, 中位生存时间为61个月; 反之, 中位生存时间仅为14个月。

目前, 结直肠癌(carcinoma of colon and rectum,

收稿日期 (Date of reception): 2014-08-25

通信作者 (Corresponding author): 何建行, Email: drjianxing.he@gmail.com

CRC)肺转移是主张手术切除的最常见的上皮源性肿瘤。本文主要就CRC、乳腺癌、肉瘤和黑色素瘤肺转移的外科治疗进行阐述。甲状腺癌和肾癌和其他少见肿瘤肺转移文献报道较少,肺癌临床诊断转移、复发还是再次原发比较困难,所以本文不单独介绍。

2 肺转移瘤的诊断

大部分肺转移瘤患者曾接受过针对原发灶的治疗,通常于术后随访常规检查时(如电子计算机断层扫描)发现。某些肺转移瘤在胸科门诊查体或常规胸部平片检查时发现,但转移瘤的诊断大多来自肿瘤科医生。

肺转移瘤一般无特异性症状。当肿瘤侵犯胸壁时可能会引起胸痛,当肿瘤病灶大量坏死时可引起反复咯血,抑或由于肿瘤压迫支气管导致持续性肺炎,最终为了减轻症状而不得不选择手术切除。

肿瘤标志物可能有助于早期发现转移瘤。临床最常用的的是癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA),其大于 $5\text{ }\mu\text{g/L}$ 对CRC诊断具有特异性,但也可于间皮瘤或其他肿瘤^[3]。CRC根治性切除后CEA会随之下降,随访中再升高则与肿瘤转移密切相关,尤其是肝转移。有文献报道CEA升高与CRC患者肺转移的不良预后相关^[4]。该指标可能是一把双刃剑:CEA升高可能预示着发生了肺转移,但又可指导下一步转移瘤治疗^[5]。目前,临床中将多种肿瘤标记物应用于肿瘤的筛查、诊断和随访,但其有效性尚待进一步证实。

1995年,有人提出寡转移的概念,认为存在寡转移患者可以积极的采取治愈性的治疗方案^[6]。寡转移指 ≤ 5 个转移灶,也可能出现于多个器官^[7]。然而,寡转移的概念并非基于生物实体研究得出,也不是根据转移频率分布的数学分析得出,而是转移灶 ≤ 5 个时便于采用消融术进行治疗。

3 CRC 肺转移

迄今为止,大约有100篇关于CRC肺转移的报道^[8],唯一的随机对照试验PulMiCC(pulmonary metastasectomy in colorectal cancer)正在招募中^[9]。来自西班牙注册中心的一篇报道^[10]信息最全面,该文收集2008年3月至2010年2月32个单位胸外科进行手术切除单个或多个肺结节且组织学证实为肺转移瘤患者543例。

该研究中55%为单个孤立转移灶。原发灶切除和转移瘤出现的间隔时间中位数为28个月,且大部分患者CEA水平偏低或正常。29%的患者出现肺转移瘤前已存在肝转移。该文献指出,95%的患者实现了R0切除(显微镜下切除的边缘没有肿瘤残留)。一篇关于结直肠癌肺转移瘤切除的综述^[11]表明,患者的平均年龄由60岁增加到65岁时,单发转移瘤患者的比例从60%下降到55%。然而,先前存在肝转移病人的比例显著升高。

最近一项关于CRC肺转移瘤切除疗效的系统评价和荟萃分析纳入了25篇研究,共2 925例患者。该研究^[4]表明,完全切除肺转移瘤患者术后总的5年生存率为27%~68%。三个因素与预后较差相关:1)原发肿瘤切除和肺转移瘤出现的无病生存时间间隔短;2)多发转移瘤;3)开胸前CEA水平高。肺门和/或纵隔淋巴结转移阳性,患者的预期结果较差,而与是否存在肝转移瘤切除史无关。

虽然对于高选择性的患者手术切除CRC肺转移瘤被广泛接受,然而胸外科医生通常凭经验选择预后较好的患者进行手术,且没有基线水平的病例对照研究证实手术可使这部分患者生存获益,因而患者的生存获益可能并不能归因于手术。期待正在招募中的RCT PulMiCC可以为临床实践提供更多的证据。

4 乳腺癌肺转移

乳腺癌肺转移提示患者的预后差,然而对于高选择性的患者可能可以从转移瘤切除中获益^[12]。一些小型的回顾性研究^[12-13]表明乳腺癌肺转移瘤切除可使患者生存获益,Staren等的研究^[14]表明未接受手术切除的乳腺癌肺转移患者的中位5年生存率仅为11%,接受手术切除的患者为36%。近年来,报道^[15]的乳腺癌肺转移瘤切除术后的5年生存率为35%~62%。

最近,一项来自德国的前瞻性研究^[12]收集1982年至2007年81例乳腺肺转移患者,该研究中81.5%的患者达到了R0切除。生存分析表明R0、R1或R2切除明显影响患者的总生存期(overall survival, OS)(分别为103.4、23.6和20.2个月)。且R0切除,转移瘤的数量($n>2$),大小($>3\text{ cm}$),雌激素受体(estrogen receptor, ER)和/或孕酮受体(progesterone receptor, PR)阳性是独立的预后因素。然而与患者年龄、淋巴结转移、转移瘤出现的间隔时间和单肺还是双肺转移等因素无关。

乳腺癌患者肺部出现结节,如果是腺癌很难

与原发性肺癌相鉴别。文献^[16]报道有乳腺癌病史的患者如出现肺部孤立性结节50%是原发性肺癌, 只有33%是乳腺癌肺转移, 其余很大一部分是良性结节。外科手术切除有助于鉴别病理类型, 且可以将病理组织做相应的免疫组化, 基因分析等为后续的综合治疗提供依据。

总之, 目前的研究表明乳腺癌肺转移瘤切除似乎可使患者获益。然而, 如何选择患者以及手术方式有待进一步探讨。

5 肉瘤肺转移

肉瘤包括多种病理实体, 在已发表的肺转移瘤切除文献中其处理方式没有明确区别。一项回顾性分析^[17]报道了15例初始接受肺转移瘤切除术治疗的患者, 其中骨肉瘤5例, 软组织肉瘤6例和混合肉瘤4例。

局限于肺的肉瘤转移, 转移灶切除是一种有效的方法。骨肉瘤研究协作组发现, 存在转移瘤的202例患者中81%存在肺转移, 且62%的患者只有肺转移^[18]。一项欧洲骨肉瘤研究机构(the European Osteosarcoma Intergroup, EOI)关于化疗的RCT分析^[19]表明, 564例患者出现复发, 其中307例只有肺转移。

一篇纳入18项回顾研究的综述^[17], 报道了从1991年到2010年间肉瘤患者接受肺转移瘤切除术结果, 1 196例患者初始接受转移瘤切除术, 1 357例患者中43%随后接受转移瘤切除术, 部分患者接受开胸术 ≥ 10 次。到目前为止, 无RCTs或其他形式的比较分析。关于术后症状或生活质量的数据也未见报道。

骨和软组织肉瘤, 首次转移瘤切除术后患者的5年生存率分别为34%和25%。研究报道, 转移瘤的数量越少及出现转移瘤的间隔时间越长, 患者的生存时间越长。1995~2004年间泰晤士河癌症注册中心的所有骨肉瘤转移患者的5年生存率为25%, 软组织肉瘤转移为15%^[20]。

鉴于肺转移瘤切除术常用于高选择性的少数患者中, 表明转移瘤切除术在肉瘤患者中的获益不能放大。尽管转移瘤切除是治疗肉瘤综合治疗的一个组成部分, 但其临床获益的证据太少。

6 黑色素瘤肺转移

1971~1993年间约翰·韦恩癌症研究所(John Wayne Cancer Institute, JWCI)报道了6 129例^[19],

1970~2004年间杜克大学报道了14 057例^[21]。至少存在一个肺转移瘤的发病率分别为16%和12%。肺转移瘤患者行肺转移瘤切除术分别为11%和18%, 该差异反映了在后续10年里人们对肺转移瘤切除的兴趣增加。这些数据使我们得以从数字的角度看待黑色素瘤肺转移瘤切除术在美国的应用情况^[11]。

杜克大学报道的肉瘤肺转移中位生存时间为7.3个月。其中无病生存时间, 转移瘤的数量, 是否存在胸腔外转移和是否接受转移瘤切除术是预后的独立危险因素。同时该研究指出, 对于无病生存时间大于5年和不存在胸腔外转移的患者外科干预分别使患者有12和10个月的生存获益。

随后JWCI报道45例通过普通胸部X线平片计算肿瘤在体内的倍增时间, 该研究^[22]显示倍增时间越短患者的预后越差, 这也说明不考虑转移瘤切除的作用时, 肿瘤的生物特性是预后的重要决定性因素。

总之, 肉眼可见肉瘤肺转移可行手术切除。然而, 应严格限制黑色素瘤肺转移手术切除的指征^[23]。欧洲胸外科医师协会(European Society of Thoracic Surgeons, ESTS)专家认为, 仅凭这些证据还不能给出合理建议^[24]。

7 转移瘤切除术证据不足

目前, 肺转移瘤切除证据绝大部分基于回顾性研究, 不可避免存在严重偏倚^[25]。IRLM数据缺乏明确的标准。大部分外科术后随访只针对完成手术治疗的患者的数据。只有2%~3%的患者出现肺转移瘤, 也就是说, 每30~50例患者中只有1例进行了肺转移瘤切除术。同时, 选择手术切除的患者具有良好的预后特征, 如单个或少数几个转移瘤, 原发灶切除后至转移瘤出现的间隔时间长等^[26]。

肺转移瘤切除报道的共同缺陷是难以区分预后和预测因素。无论患者是否接受外科手术治疗, 预后因素较好的患者可能存活更长时间, 预测性因素可判断患者能否从特定的治疗中获益。

临床医生在无明确对照组的情况下将接受转移瘤切除术患者与IV期肿瘤患者预后相比认为转移瘤切除术可使患者生存获益。然而, 接受转移瘤切除的患者通常在原发肿瘤切除时没有明显的转移灶, 且平均在2~3年后才出现转移。这类患者不应只单纯与一开始就出现转移灶的患者进行比较。

通常提倡对化疗起反应或无进展的患者进行转移瘤切除或再次转移瘤切除。在这部分患者中无法区分特定干预措施的疗效, 但在转移瘤切除

组其生存获益似乎归因于手术。表面上患者为了生存接受转移瘤切除术, 而不是转移瘤切除本身延长患者的生存时间。这是永恒的时间偏倚^[27]。通常认为第二次或第三次转移瘤切除可再次控制或“重置肿瘤时钟”^[28], 却忽视了正在降低肺转移瘤切除的标准。

8 结语

综上所述, 肺转移瘤中CRC肺转移最常见, 虽然反复进行切除和消融, 但亦无可靠依据。乳腺癌肺转移瘤切除似乎可使患者获益。然而, 患者以及手术方式的选择有待进一步探讨。肉瘤转移的靶器官主要是肺, 骨和软组织肉瘤肺转移灶的切除是常规治疗选择, 但并无随机临床试验数据支持。黑色素瘤预后极差, 然而在无其他治疗方案可选时可考虑肺转移瘤切除。

尽管有很多回顾性研究, 但是肺转移瘤切除术的证据仍不充分。由于疾病的异质性, 进展性以及治疗的多样性, 想从混杂信息中识别出有用信息是较困难的。亟待更多RCTs证实肺转移瘤切除术的有效性。

参考文献

- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 113(1): 37-49.
- Pastorino U. The development of an international registry[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6 Suppl 2): S196-S197.
- Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them[J]. *BMJ*, 2009, 339: b3527.
- Gonzalez M, Poncet A, Combes C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2): 572-579.
- Treasure T. Carcinoma embryonic antigen: its place in decision making for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer[J]. *J Thorac Oncol* 2010, 5(6 Suppl 2): S179-S181.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1): 8-10.
- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(6): 378-382.
- Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(7): 1085-1097.
- Treasure T, Fallowfield L, Lees B. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6 Suppl 2): S203-S206.
- Embun R, Fiorentino F, Treasure T, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR) [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(5). pii: e002787.
- Fiorentino F, Hunt I, Teoh K, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis[J]. *J R Soc Med*, 2010, 103(2): 60-66.
- Meimarakis G, Rüttinger D, Stemmler J, et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(4): 1170-1180.
- Meimarakis G, Angele M, Staehler M, et al. Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases[J]. *Am J Surg*, 2011, 202(2): 158-167.
- Staren ED, Salerno C, Rongione A, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer[J]. *Arch Surg*, 1992, 127(11): 1282-1284.
- Kyler W, Laski P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer[J]. *Breast J*, 2012, 18(1): 52-57.
- Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured[J]? *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(7): 456-463.
- Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(5). pii: e001736.
- Kager L, Zoubek A, Potechger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10): 2011-2018.
- Tafra L, Dale PS, Wanek LA, et al. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 110(1): 119-128; discussion 129.
- Treasure T, Utley M. Surgical removal of asymptomatic pulmonary metastases: time for better evidence[J]. *BMJ*, 2013, 346: f824.
- Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(1): 104-110.
- Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma[J]. *J Surg Oncol*, 1998, 69(4): 206-211.
- Oliaro A, Filosso PL, Bruna MC, et al. Pulmonary metastasectomy for melanoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6 Suppl 2): S187-S191.

24. Van Raemdonck D, Friedel G. The European Society of Thoracic Surgeons lung metastasectomy project[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(6 Suppl 2): S127-S129.
25. Treasure T, Utey M. Ten traps for the unwary in surgical series: a case study in mesothelioma reports[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(6): 1414-1418.
26. Simms L, Barraclough H, Govindan R. Biostatistics primer: what a clinician ought to know--prognostic and predictive factors[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(6): 808-813.
27. Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, et al. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes[J]. BMJ, 2010, 340: b5087.
28. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121(4): 657-667.

本文引用: 沈建飞, 杨成林, 何建行. 肺转移瘤的外科治疗进展 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(1): 106-110. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.025

Cite this article as: SHEN Jianfei, YANG Chenglin, HE Jianxing. Advances in surgical treatment of pulmonary metastases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(1): 106-110. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.025

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织