

综述

双原发性肺癌的临床诊治进展

王辉, 王晓军, 陈树 综述, 郭喜平 审校

吉林大学第二医院 胸外科(长春 130021)

【摘要】 随着人们生活水平的不断提高及医学影像学、病理学、细胞生物学技术的飞速发展,近年来随着双原发性肺癌(double primary lung cancer, DPLC)发病率的迅速增长,胸外科医务工作者们也在不断的完善诊治标准。目前,多指标联合诊断、根据单个病灶进行临床分期、早期进行手术治疗已被大多数胸外科医生所接受,电视胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)因其创伤小等优势,逐渐被胸外科医生认可,获得广泛应用,是未来 DPLC 乃至整个胸部疾病手术治疗的发展方向。此外,单纯的放疗已被证实预后和手术治疗没有明显差异,胸外科传统的观念正在受着严峻的挑战。现将双原发性肺癌的临床诊治进展综述如下。

【关键词】 双原发性肺癌; 电视胸腔镜手术; 单纯放疗

Progress in Diagnosis and Treatment of Double Primary Lung Cancer

WANG Hui, WANG Xiao-jun, CHEN Shu, GUO Xi-ping

Department of Thoracic Surgery, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130021, P.R.China

Corresponding author: GUO Xi-ping, Email: 3399787213@qq.com

【Abstract】 With the continuous development of living standards, medical imageology, pathology and the technique of cell biology, the morbidity of double primary lung cancer (DPLC) grows rapidly in recent years. The thoracic surgeons have constantly improved its standard of diagnosis and treatment. At the present, union diagnosis of multiple indexes, defining clinical stage based on a single lesion, and the early surgery have been accepted by most of the thoracic surgeons. The video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), for its advantage of small trauma, has been accepted by thoracic surgeons and been widely used now. It's a promising treatment for DPLC and other chest diseases. In addition, it has been proved that there was no statistical difference in prognosis between the simple radiotherapy and surgical treatment. The traditional concept of thoracic surgery is facing severe challenges. Therefore, we review the clinical diagnosis and treatment progress of DPLC as follows.

【Key words】 Double primary lung cancer; Video-assisted thoracoscopic surgery; Radiotherapy alone

【Foundation item】 Supported Program of Jilin Provincial Health Department (2008P001)

肺癌(lung cancer)是当今世界上癌症死亡的首要原因,正在严重危害着人群的身心健康^[1-2]。肺癌的发病形式有许多种,其中多原发性肺癌^[3-4](multiple primary lung cancers, MPLC)是肺癌中比较少见的发病形式,而双原发性肺癌(double primary lung cancer, DPLC)又是 MPLC 的典型代表。Beyreuther^[5]第一次系统的描述了 DPLC,即同一个患者的一侧或两侧肺内,同时或先后出现两个起源不同的原发性癌灶,包括同时双原发性肺癌(synchronous double primary lung cancer, sDPLC)和异时双原发性肺癌(metachronous double primary lung cancer, mDPLC)。sDPLC

是指同时发现的两个各自独立发生的原发性癌灶,时间间隔在六个月以内; mDPLC 是指手术切除肺内单独癌灶后,发现第二个原发性癌灶,时间间隔一般在四年以上。本文通过对临床上 DPLC 的发病、诊治及预后的分析,并结合近年来多位临床胸外科学者对 DPLC 研究所取得的成果,呈现给广大读者 DPLC 的临床诊治新进展,并呼吁社会要给予 DPLC 足够的重视。

1 发病情况

100 多年前, Biuroth 等^[6]报道了第一例 mPLC, 而半个世纪前, Beyreuther^[5]第一次系统的描述 DPLC。2001 年,有研究^[7-9]统计发现 DPLC 的发病率高达 0.7% ~ 20.0%。近年来,随着人们生活质量

不断提高,抽烟^[10-12]等不良习惯的养成,加上高分辨率螺旋CT、正电子发射断层扫描(PET/CT)^[13-15]等新型诊断技术的普及使用,肺部多发肿瘤病灶的检出率明显升高,DPLC的发病率正在迅速增加。临床上对DPLC的诊断、治疗及预后的合理判断已成为亟待解决的问题。

2 诊断

对于胸外科医生来说,科学的诊断对于DPLC患者治疗方案的制定具有指导性作用^[16-17],是远期预后好坏的决定性因素。DPLC诊断标准的制订经历了漫长的过程,第一例DPLC的诊断是Biuroth等^[6]根据病灶部位的不同来判断的,以后临床上胸外科医生制定了不同的标准,其中具有代表性的是Martini等^[18]给出的较为科学的诊断标准:(1)每个病灶的病理结果为恶性,并且二者的病理形态不同;(2)已排除复发或转移的情况。该诊断标准较为准确地描述了DPLC,被沿用了相当长的时间,但是该诊断标准局限于病理类型不同的病灶,已有不少DPLC误诊的报道。经过临床上长期的探索,美国胸科医师学会(ACCP)^[19]在2013年肺癌诊疗指南中给出了DPLC最新的诊断标准:(1)起源于肺内不同部位的原位癌,彼此孤立;(2)肺内多发性病灶的组织学类型不同或各自具有不同分子生物学特性;(3)多发性病灶的组织学类型相同,但位于不同肺叶,起源于原位癌,没有同侧纵隔和隆突下淋巴结转移;(4)组织学类型相同,但不同病灶出现间隔4年以上,无系统转移。

当代病理学技术^[20]的发展给DPLC的合理诊断增添了新的保障,传统的病理学诊断方法加上免疫组化等当代新技术能够协助鉴别转移癌或DPLC^[21]。然而,对于组织学相同的两个癌灶而言,也不能武断地诊断为转移灶,它们有可能表达不同的分子病理类型,基因组杂交技术、EGFR突变检测以及二代测序等对DPLC的诊断有重要意义^[22-24]。有研究报道过一例通过EGFR基因突变和二代测序鉴别出的DPLC病例,有研究联合应用P53突变,P53蛋白过表达及17P染色体的杂合性缺失研究DPLC,结果显示不同癌灶的基因突变谱是不相同的。

流式细胞学技术^[25]是近几年来新兴的利用流式细胞仪进行的一种单细胞定量分析和分选技术。Ichinose等^[26]提出DNA流式细胞学分析可作为诊断DPLC的重要手段。他们认为两个病灶组织学类型相同时,只要DNA倍体数不同或DNA指数不同,就可以初步认定为DPLC。具体是指当一个肺

癌病灶细胞表现为单倍体而另一个病灶表现为双倍体,或两个肺癌病灶都表现为单倍体但具有不同的DNA异常克隆指数,可以作为诊断DPLC的依据。该技术尚未完善,并且价格昂贵,目前还处在实验阶段。长远来看,临床上应用该技术对DPLC的诊断及鉴别诊断势必成为一种新的探索。另外,特殊肿瘤标记物如转移相关基因1(MACCl)、酪氨酸蛋白激酶受体(c-Met)^[27]的检测对MPLC的诊断也具有一定的参考意义。总体来讲,对DPLC的诊断仍没有确切的标准。多种指标联合检查附加现代高新检测方法的应用为DPLC的诊断提供了有力保障,是未来发展的趋势。

3 治疗及预后

在过去很长一段时间里,临床上多数肺癌患者确诊时已属晚期,治疗方案非常局限,预后相当差,对于DPLC亦是如此。近年来,随着人们生活水平的不断提高,以及影像诊断学和病理诊断学的飞速发展,越来越多的早期肺癌患者在临床上被发现,DPLC患者的检出率随之也大幅增加。对于DPLC确诊的患者,制定科学合理的治疗方案愈发显得重要。关于DPLC的分期,一般根据单个病灶的分期情况综合考虑,最后确定DPLC的科学分期。单个癌灶的分期,2011年由美国胸科学会(AATS)、欧洲呼吸学会(ERS)及国际肺癌研究协会(IASLC)联合公布了有关肺腺癌的国际多学科分类新规定。近年来,对于伴有同一肺叶内或同侧不同的肺叶内病灶而无胸外远处转移的多结节型非小细胞肺癌(NSCLC)是否可进行手术治疗,一直存在争议,DPLC的治疗方案随之也一直处在争议中。

3.1 手术治疗及预后

现在有不少临床医生认为手术切除是治疗DPLC的首选方法,但究竟采用何种术式,并不统一。有学者认为,应该选用针对于病灶的肺组织局部切除,该种术式能最大限度的保存肺功能,楔形切除+系统淋巴结清扫就是广泛应用的术式。也有人主张应该同一般单发肺癌一样行针对病灶的肺叶切除,即DPLC的手术方式选择应当以解剖性的肺叶切除+系统淋巴结清扫作为首选的标准术式,这样才能最大限度地完全切除癌灶。另外,纵隔淋巴结清扫附加于解剖学上的肺段切除能达到同肺叶切除相近的长期生存效果,而且风险更低、肺功能损伤更小。该术式被国内大多数胸外科医生所认可,是比较流行的术式。总之,无论选取哪种手术方式,系统淋巴结清扫是必不可少的。Trousse等^[28]认为淋巴结的清

扫范围应在两组纵隔区域的基础上,清除的数量在10个以上。近年来,VATS已得到长足的发展,临床上VATS基本上普及国内一线、二线城市,VATS的广泛开展大幅度的降低了患者的手术创伤,大大加快了患者的术后恢复步伐。四川大学华西医院胸外科已有报道^[29],VATS下双侧DPLC根治术后7d患者即可康复出院,DPLC的VATS治疗已成为当前潮流。关于术式对预后的影响,胸外科医学工作者们还没有给出具体详细的结论。有研究^[30-32]报道关于DPLC病灶楔形切除与肺段切除或肺叶切除的术后5年生存率相似。关于DPLC术后生存率,目前尚存争议。DPLC患者整体的预后比单发肺癌要差得多,文献报道DPLC的术后5年生存率为从40%~70%不等。Johnson等^[33]报道的5年生存率为20%,而单原发性肺癌患者的5年生存率为40%^[34],前者较后者预后低了许多。Trousse等^[28]报道DPLC患者术后5年生存率为10%~34%。有研究^[35-37]报道原位腺癌、微浸润腺癌根治切除术后5年的生存率接近或达到100%,使其成为近乎可以被治愈的疾病。此外,国外也有报道^[38]DPLC患者术后半年死亡的病例。

3.2 手术结合化疗、放疗等辅助疗法及预后

手术结合化疗、放疗等综合疗法提高肺癌患者预后、生存率已成为共识。有研究^[39]认为术前给予患者系统化疗能延长生存期,尤其是对那些没有纵隔淋巴结转移的患者,术后化疗的意义更加深远,Trousse等^[28]认为术后应用新辅助化疗是对DPLC预后有利的独立因素。有文献报道^[40],用立体定位放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)的方法治疗多原发肺癌,相关并发症发生率可以控制在22.2%,而局部病灶的发生率可高达95.2%,对于以后发现的没有手术指征的晚期患者而言,该方案很大程度上会成为首选方案。

3.3 单纯的放射治疗

有人在2015年5月的欧洲胸外科医师年会上提出“对于早期发现的单个恶性病灶,放射疗法的五年生存率与手术治疗无明显差异”,该报道挑战了传统胸外科医师的观点,也是未来DPLC治疗的选择之一。

4 小结

总的来讲,对于DPLC,由于缺乏大宗性、前瞻性的临床资料研究,至今仍没有系统的、科学的诊断标准及治疗方案。目前,按照单个病灶分期,在有手术指征的前提下,早期进行手术治疗已被大部分胸外科学者认可,尤其近年来发展起来的单孔胸腔镜手

术^[41],是未来发展的主要方向。但具体手术方式的选择没有统一的标准,多数根据个人的临床经验来判断,同时都应该在最大限度地切除病灶的同时尽可能多的保存肺功能和降低手术风险。

参考文献

- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- 罗汶鑫,周萍,李为民.多原发性肺癌的诊治进展. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(10): 640-643.
- 张雷,李文涛,丁嘉安,等.多原发性肺癌的外科治疗. *中华胸心血管外科杂志*, 2004, 20(1): 63.
- 付强,李钦,刘涌.同时性多原发性肺癌的外科治疗. *四川医学*, 2007, 28(2): 188-189.
- Beyreuther H. Multiplicitat von cancinomen bei einem Fall von sog. "Scheneberger" Lungenkrebs mit tuberkulose. *Virchows Arch*, 1924, 250(5): 230-243.
- Biuroth T, Fukuda M, Soda H, et al. Clinical pattern and pathologic stage but not histologic features predict outcome for bronchioloalveolar carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(8): 1640-1647.
- Rea F, Zuin A, Callegaro D, et al. Surgical results for multiple primary lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20(3): 489-495.
- Luraghi P, Schelter F, Kruger A, et al. The MET oncogene as a therapeutical target in cancer invasive growth. *Front Pharmacol*, 2012, 3(2): 164.
- Schmid F, Wang Q, Huska MR, et al. A target gene MACC1, contributes to colorectal cancer metastasis. *Proc Am Ass Res*, 2012, 54(10): 416.
- Shiro F, Katsuhiko M. Multiple primary malignancies in patients with non-small cell lung cancer. *Intern Med*, 2015, 54(3): 325-331.
- Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(2): 99-106.
- 张国钦,王宁,王涛,等.北京市城区居民烟草消费和大气污染对肺癌死亡率的影响. *环境与健康杂志*, 2009, 26(8): 666-669.
- Adams AM, Berg CD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 2011, 365(9): 395-409.
- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*, 2012, 307(22): 2418-2429.
- Hellwig D, Baum RP, Kirsch C. FDG, PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin*, 2009, 48(2): 59-69.
- 冯飞跃,张德超,刘向阳,等.31例同期双原发肺癌的手术方式和患者生存情况分析. *癌症杂志*, 2005, 24(2): 215-218.
- Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, et al. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(4): 863-866.
- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 70(5): 606-612.
- Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e369-e399.
- 董贺,孙青.分子病理学技术在肿瘤诊治中的应用. *分子诊断与治疗杂志*, 2015, 7(2): 73-77, 82.
- Kontic M, Stevic R, Stojic J, et al. Synchronous primary lung cancers: a multidisciplinary approach in diagnosis. *Tumori*, 2011, 97(4): e16-19.

- 22 Stella GM, Cemmi F, Inghilleri S, et al. Synchronous lung cancers: when same histological types feature different molecular profiles and response phenotypes. *J Cancer*, 2011, 2(2): 474-477.
- 23 Graziano P, Cardillo G, Mancuse A, et al. Long-term disease free survival of a patient with synchronous bilateral lung adenocarcinoma displaying different EGFR and C-MYC molecular characteristics. *Chest*, 2011, 140(5): 1354-1356.
- 24 Hayes JL, Tzeuka A, Thygesen H, et al. Diagnosis of copy number variation by Illumina next generation sequencing is comparable in performance to oligonucleotide array comparative genomic hybridisation. *Genomics*, 2013, 102(3): 174-181.
- 25 张洋, 苏玉虹, 巴彩凤, 等. 流式细胞微球芯片捕获技术在医学领域中的应用价值. *中国临床康复*, 2006, 37: 129-131.
- 26 Ichinose X, Hara N, Ohta M, et al. DNA ploidy patterns of tumors diagnosed as metachronous or recurrent lung cancers. *Ann Thorac Surg*, 1991, 52(4): 496-473
- 27 姚健. MACC1 和 c-Met 在同期多发肺癌中的表达及临床意义. 长春: 吉林大学, 2014. 13-105.
- 28 Trousse D, Barlesi F, Loundou A, et al. Synchronous multiple primary lung cancer: an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary management. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(5): 1193-1200
- 29 廖虎. 刘伦旭教授成功开展国际首例双侧单孔胸腔镜手术同期治疗多原发肺癌. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2014, 21(2): 177.
- 30 Niessen RC, Berends MJ, Wu Y, et al. Identification of mismatch repair gene mutations in young patients with colorectal cancer and in patients with multiple tumours associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gut*, 2006, 55(12): 1781-1788.
- 31 Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage 1 (T₁N₀M₀) Non small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 113(5): 691-700.
- 32 Kobayashi S, Okada S, Hasumi T, et al. Long-term survival of a poor risk octogenarian following wedge resection under AVTS for small cell lung cancer: report of a case. *Surg Today*, 2000, 30(3): 286-290.
- 33 Johnson BE. Second lung in patients after treatment for a mutual lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(2): 1335-1345.
- 34 Gold DR, Bloomberg GR, Gruikshank WW, et al. Parental characteristics, somatic fetal growth and season of birth influence innate and adaptive cord blood cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(5): 1078-1087.
- 35 Yoshizawa A, Sumiyoshi N, Sonobe M, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*, 2013, 8: 52-61.
- 36 Tsuta K, Kawago M, Inoue E, et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung cancer*, 2013, 81(1): 371-376.
- 37 Woo T, Okudela K, Mitsui H, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage 1 disease of Japanese cases. *Pathol Int*, 2012, 62(3): 785-791.
- 38 Naohiro T, Tsutomu K. A case of synchronous double primary lung cancer presenting with pleomorphic carcinoma and adenocarcinoma. *Am J Case Rep*, 2014, 15(7): 576-579.
- 39 Depierre A, Westeel V. Overview of the role of neoadjuvant therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Sein Oncol*, 2001, 28 (4Suppl 14): 29-36.
- 40 Matthiesen C, Thompson JS, De La Fuente HT, et al. Use of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable multiple primary lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2012, 56(5): 561-566.
- 41 初向阳, 薛志强, 刘毅, 等. 单操作孔电视胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的临床研究. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2012, 19(2): 113-115.

收稿日期: 2015-05-29

编辑: 王唯、刘雪梅

引用本文: 王辉, 王晓军, 陈树, 等. 双原发性肺癌的临床诊治进展. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(7): 724-727. [Wang H, Wang XJ, Chen S, et al. Progress in diagnosis and treatment of double primary lung cancer. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 23(7): 724-727.]