

肺移植治疗肺癌1例报告并文献复习

王烨铭 陈静瑜

【摘要】背景与目的 肺癌被认为是肺移植的相对禁忌症,但随着移植技术的进步,此类非常规疾病也被纳入肺移植适应症。本文通过报道1例双肺移植成功治疗双侧肺癌男性患者的病例,并结合相关文献复习,探讨肺移植治疗肺癌的适应症及疗效。**方法** 2010年10月21日南京医科大学附属无锡市人民医院肺移植组为1例42岁男性患者成功进行了序贯式双肺移植,该患者术前胸部CT及PET-CT示双肺多发斑片状及团块样浸润阴影,纵隔淋巴结不肿大,其余部位未见转移。术后病理证实为粘液型细支气管肺泡癌,分期T4N0M0, IIIb期。**结果** 患者术后予常规三联免疫抑制,抗细菌、真菌、病毒等一系列治疗,并于术后66天恢复良好出院并定期随访,术后6个月随访时肺功能良好,未见明显转移征象。**结论** 对于某些合适的肺癌患者,肺移植是一个有效的治疗方法。

【关键词】 肺移植; 肺肿瘤; 细支气管肺泡癌; 预后

【中图分类号】 R734.2

Lung Transplantation for Lung Carcinoma: A Case Report and Literature Review

Yeming WANG, Jingyu CHEN

Department of General Thoracic Surgery, Department of Thoracic Transplant, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Jingyu CHEN, E-mail: chenjingyu333@yahoo.com.cn

【Abstract】Background and objective Lung carcinoma is a relative contraindication for lung transplantation (LTx). The improvement of this procedure may successfully treat novel end-stage pulmonary diseases. In the present study, we reported one case of bilateral LTx (BLT) in a young man with bilateral lung carcinoma and reviewed related literature to investigate patient selection and curative effect. **Methods** A 42-year-old male patient underwent BLT on October 21, 2010 in our hospital. Preoperative chest CT and PET-CT showed bilateral multiple nodules and mass without positive lymph nodes or extrapulmonary metastasis. Bronchioloalveolar carcinoma was identified histologically (T4N0M0, stage IIIb). **Results** Routine therapies were performed postoperatively. The patient was discharged on post-operative day 66. There was no clinical or radiologic evidence of the recurrence of lung carcinoma in his latest follow-up of 6 months postoperatively. **Conclusion** LTx may be proposed as an efficient therapeutic option in selected patients of lung carcinoma.

【Key words】 Lung transplantation; Lung neoplasms; Bronchioloalveolar carcinoma; Prognosis

肺癌易远处转移,且肺移植术后由于免疫抑制剂的应用,患者术后仍有较大风险复发和转移,因而肺癌一向不作为肺移植的适应症^[1]。2010年10月21日南京医科大学附属无锡市人民医院肺移植科为1例双侧细支气管肺泡癌的男性患者进行了序贯式双肺移植,手术效果良好。现将临床资料总结报道如下,并行文献复习,探讨肺移植治疗肺癌的适应症及疗效。

1 临床资料

受体资料: 男性患者, 42岁, 身高172 cm, 体重45

kg, “A”型血, 曾因右肺癌于2008年8月行右中下肺叶切除术, 术后病理提示粘液型细支气管肺泡癌, 支气管旁(0/5)、第3组(0/6)、第7组(0/5)、第9组(0/1)及第11组(0/2)淋巴结均未见癌转移, 分期IIIb期(T4N0M0), 肿瘤组织EGFR基因检测未见突变, K-ras突变。术后患者予GP方案化疗4次。1年后, 再次出现咳嗽、咳痰症状, 在2009年9月复查PET-CT示右上肺叶及左全肺多发斑片状及团块样浸润阴影, FDG代谢增高, 纵隔淋巴结无肿大, 其余部位未见转移(图1A)。患者于2009年9月-12月期间接受厄洛替尼靶向治疗, 后又予培美曲塞全身静脉化疗2次, 但治疗后患者症状无明显变化, 多次复查胸部CT示肺内病灶有明显增大趋势(图1B)。在其它治疗均无效的情况下, 患者于2010年9月27日来我院进行肺移植评估, 术前胸片及CT示: 右胸腔缩

作者单位: 214023 南京, 南京医科大学附属无锡市人民医院胸外科、肺移植科(通讯作者: 陈静瑜, E-mail: chenjingyu333@yahoo.com.cn)

小,右横膈上抬,右肺野及左上下肺野大片团块浸润阴影,左胸腔大小正常。再次查PET-CT仍未发现肺外转移征象。术前心脏彩超提示左室射血分数为62%,无三尖瓣返流,肺动脉压正常;肺功能提示用力肺活量(forced vital capacity, FVC)及一秒钟用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)分别为1.93 L及1.1 L(分别占预计值的36.5%及32%);同时,血气分析显示II型呼吸衰竭(PaO₂ 52 mmHg, PaCO₂ 56 mmHg)。

供者资料:男性,28岁,身高175 cm,体重75 kg。供、受体血型相符,供肺的维持、获取及保存见文献^[2]。

手术及术后情况:患者于2010年10月21日在麻醉、气管插管后,经双侧前胸切口不横断胸骨完成非体外循环下序贯式双肺移植^[3]。手术先行右侧前外侧切口开胸,分离胸壁、肺门粘连,心包内游离右肺动脉、右上肺静脉及右下肺静脉残端,后切除右上肺叶,植入右全肺,因右侧胸腔较小,右全肺膨胀后无法完全纳入右胸腔,肺扩张后部分肺暴露在胸腔外,维持患者氧合。同法打开左胸,左肺无粘连,顺利切除左病肺。植入左全肺后,首先关左胸,然后依据右胸腔大小将植入的右全肺行减容,切除右下肺叶后关胸。手术顺利完成,全程6.5 h,右肺、左肺冷缺血时间分别为4 h和6 h。术后病理仍为粘液型细支气管肺泡癌,左肺支气管旁(0/9)、左第5组(0/2)、左第10组淋巴结、右第4组(0/3)、第7组淋巴结(0/3)均未见癌转移。术后采用他克莫司+吗替麦考酚酯+类固醇激素的免疫抑制方案,ICU监护、呼吸机脱机原则及控制感染等见报告^[4]。术后第4天左肺再灌注损伤,予ECMO辅助治疗3 d后撤离。术后两周又发生一次左侧自发性气胸,予积极手术治疗后好转,于术后66 d康复出院。术后6个月检查肺功能良好,胸部CT未发现肿瘤复发迹象(图1C),目前随访中。

2 讨论

世界上首例人体肺移植在1963年由Hardy等^[5]完成,受体是1例IIIb期的肺癌患者,然而,由于当时移植技术的缺陷,这名患者术后18 d死于肾衰竭。直到1983年,多伦多肺移植团队成功完成首例长期生存的肺移植^[6],20多年来,肺移植日益成为治疗终末期肺病的有效手段。在其它移植领域,例如肝细胞癌已成为肝移植治疗的常规手术适应症^[7]。肺癌目前被认为是肺移植的相对禁忌症,而细支气管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma, BAC)的肺移植,目前病例逐渐增多^[8]。

有统计数据^[9]显示,5%的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为BAC,而混合型(BAC+腺癌)则占约20%,两种类型的肺癌临床表现较为相似。30%的BAC患者常无吸烟史,远比鳞癌(5%)及腺癌(15%)高。双肺弥漫性BAC预后极差,中位生存期仅为4个月。目前对于BAC主要是采用手术、化疗及分子靶向治疗等的综合治疗^[9,10],对于孤立病灶,一般采取楔形切除或肺叶切除;对于多发病灶,也可尝试多个楔形切除及肺叶切除,辅以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)及化疗药物的应用是否改善其预后,仍不甚明了;而对于弥漫性BAC,一般采用铂类为基础的化疗、EGFR-TKI靶向治疗及肺移植^[9]。Paloyan等^[11]发现,BAC虽然肺内转移极为迅速,但是很少出现肺外转移,因此他们认为这可以作为肺移植治疗BAC的依据,对于一些不能手术切除治愈或是复发性的BAC,肺移植不失为一个有效的治疗方法。然而,国外供体相对短缺,肺移植治疗肺癌的病例较少^[12]。

1991年,Etienne等^[13]为一例罹患BAC的女性患者行双肺移植术,术后长期随访5.5年无肿瘤复发,这是第一

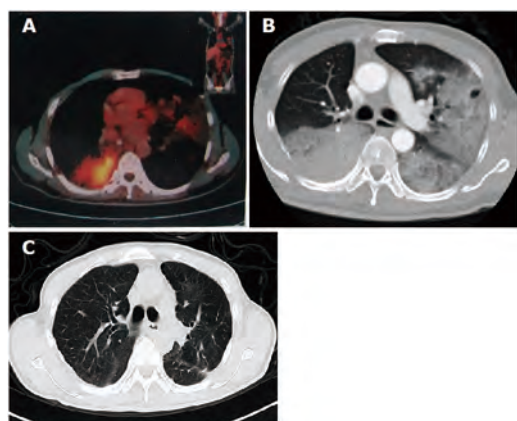


图1 患者临床影像学特征。A:术前PET-CT示双肺多发斑片状及团块样浸润阴影,纵隔淋巴结不肿大,其余部位未见转移;B:术前胸部CT示双肺野多发大片状密度增高影,边缘模糊,左肺见多个结节影;C:术后6个月随访复查胸部CT显示双肺复张良好,未见明显肿瘤复发。

Fig 1 Clinical radiologic features of the patient. A: Preoperative PET-CT showing bilateral multiple nodules and mass without positive lymph nodes or extrapulmonary metastasis; B: Preoperative chest CT scan showing diffuse bilateral ground-glass opacities and nodules; C: CT scan of the chest obtained 6 months postoperative showing satisfactory reexpansion of double lungs with no evidence for recurrence.

例肺移植成功治疗BAC且长期存活的报道; Garver等^[14]在1999年报道了7例肺移植治疗BAC的病例, 4例(3例双肺、1例单肺)在术后10个月-48个月复发, 另外3例(2例双肺、1例单肺)在随访期间未出现复发。对其中3例出现肿瘤复发的患者, 通过PCR分别检测其供肺、原发肿瘤及复发肿瘤发现, 复发肿瘤起源于受体。因此他们认为, 虽然BAC在术后易出现复发, 但肺移植治疗BAC在技术上是可行的, 单、双肺移植均可作为治疗手段。Zorn等^[15]报道9例肺移植(2例单肺, 7例双肺)治疗BAC, 5年生存率为52%, 死亡原因为移植肺肿瘤复发导致的呼吸衰竭。

2004年的一篇文献^[1]对全球主要肺移植中心的数据进行汇总, 并回顾性分析26例BAC的肺移植, 发现: ①BAC患者术后远期存活率接近国际心肺移植协会统计资料的平均水平。术后5年及10年存活率, ISHLT在2003年的统计数据分别为45%、23%, 相比之下, BAC患者则为39%及31%。26例接受肺移植治疗的BAC患者中, 4例早期死亡, 分别为原发性移植术失败2例, 右心衰1例, 心源性休克1例。存活的22例中, 有13例于术后5个月-49个月(中位12个月)肿瘤复发, 其中9例死于术后11个月-82个月(中位22个月)。②I期肺癌患者术后存活率接近甚至高于ISHLT平均水平, II期和III期肺癌患者预后相对较差。在随访过程中(3个月-120个月, 中位30个月), 22名I期患者有14例未出现复发, 5年存活率达51%; 而在14例II期和III期患者中, 有9例于术后4个月-16个月(中位8个月)死于肿瘤复发, 仅有2例分别在术后20个月和98个月随访时仍健在。

此外, 除了无肺外转移的原发性肺癌, 国外亦有肺移植治疗肺部转移性肿瘤的成功经验。Shargall等^[16]报道多伦多肺移植团队为1例43岁、有“子宫纤维瘤”手术史、复发“良性转移性平滑肌肉瘤”的女性患者行双肺移植术, 该患者仅发现肺内转移, 而无他处肺外转移。这名患者在移植术后20个月随访时仍未发现复发迹象。这是全球首例应用肺移植治疗肺部转移性肿瘤的病例。患者预后良好, 其经验值得我们借鉴。

本文报道的病例的病理诊断为粘液型细支气管肺泡癌, 曾有右中下肺叶切除手术史, 并多次化疗及靶向治疗, 后因肿瘤复发转移导致呼吸衰竭, 在患者强烈要求下而纳入肺移植名单。术前各项检查并未发现有肺外转移征象, 因此这也成为我们为其行双肺移植手术的依据。患者术后66 d出院, 在术后6个月随访时肺功能良好, 尚未发现肿瘤复发迹象, 但患者远期生存仍需进一

步随访。

总之, 我们认为, 肺癌可以作为肺移植的相对适应症, 对于终末期肺病伴肺癌、原发性肺癌(包括BAC)及某些肺部转移性肿瘤均可考虑肺移植评估。这类患者术后因为免疫抑制剂的应用, 仍有较大复发转移的风险, 对肺癌患者的肺移植仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 de Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, *et al*. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol*, 2004, 22(21): 4351-4356.
- 2 Chen JY, Hu CX, Zhu QK, *et al*. Modified low-potassium dextran solution in advantage of perfusion for lung preservation. *Natl Med J China*, 2004, 84(17): 1416-1417. [陈静瑜, 胡春晓, 朱乾坤, 等. 改良低钾右旋糖酐液供肺灌注保存的临床观察. *中华医学杂志*, 2004, 84(17): 1416-1417.]
- 3 Chen JY, Zheng MF, Hu CX, *et al*. Sequential bilateral single-lung transplantation for end-stage emphysema without cardiopulmonary bypass. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 21(3): 145-148. [陈静瑜, 郑明峰, 胡春晓, 等. 非体外循环下序贯式双侧单肺移植治疗终末期肺气肿. *中华胸心血管外科杂志*, 2005, 21(3): 145-148.]
- 4 Zhu YH, Chen JY, Zheng MF, *et al*. Perioperative care in lung transplantation: report of 18 cases. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18(7): 394-396. [朱艳红, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 肺移植围术期的并发症处理(附18例报告). *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7): 394-396.]
- 5 Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, *et al*. Lung homotransplantation in man: report of the initial case. *JAMA*, 1963, 186(12): 1065-1074.
- 6 Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 1986, 314(18): 1140-1145.
- 7 Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, *et al*. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2001, 233(5): 652-659.
- 8 Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, *et al*. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(7): 745-755.
- 9 Raz DJ, Kim JY, Jablons DM. Diagnosis and treatment of bronchioloalveolar carcinoma. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13(4): 290-296.
- 10 Arenberg D. Bronchioloalveolar carcinoma. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(1): 52-61.
- 11 Paloyan EB, Swinnen LJ, Montoya A, *et al*. Lung transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma confined to the lungs. *Transplantation*, 2000, 69(11): 2446-2448.
- 12 Christie JD, Edwards LB, Aurora P, *et al*. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(10): 1031-1049.
- 13 Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, *et al*. Successful double-lung transplantation for bronchioloalveolar carcinoma. *Chest*, 1997, 112(5):

- 1423-1424.
- 14 Garver RI Jr, Zorn GL, Wu X, *et al.* Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. *N Engl J Med*, 1999, 340(14): 1071-1074.
- 15 Zorn GL Jr, McGiffin DC, Young KR Jr, *et al.* Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125(1): 45-48.
- 16 Shargall Y, Pakhale S, Chamberlain D, *et al.* Bilateral lung transplantation for metastatic leiomyosarcoma. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(7): 912-915.
- (收稿: 2011-05-31 修回: 2011-06-03)
(本文编辑 南娟)

· 消息 ·

第十二届全国肿瘤生物治疗学术会议 (第一轮通知)

“中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会”和“中国抗癌协会生物治疗专业委员会”联合主办,由山东大学药学院免疫药理与免疫治疗研究所和《中国肿瘤生物治疗杂志》联合承办的“第十二届全国肿瘤生物治疗学术会议”定于2011年10月8-10日在山东省济南市召开。诚邀国内各位专家与同行踊跃投稿、参加会议交流。会议期间将邀请国内外著名专家介绍本领域基础及临床研究的新进展。

征文主题:

1. 肿瘤生物治疗的新理论与新策略; 2. 肿瘤生物治疗和诊断的新技术; 3. 肿瘤生物治疗的临床应用与评价; 4. 细胞治疗(包括造血干细胞和骨髓移植); 5. 新型肿瘤相关抗原的研究; 6. 细胞因子治疗; 7. 抗体治疗; 8. 疫苗治疗; 9. 基因治疗; 10. 生物反应调节剂(包括中药); 11. 与生物治疗相关的综合治疗; 12. 肿瘤干细胞; 13. 肿瘤微环境和逃逸机制研究等。

征文要求:

凡未在国内外公开刊物发表过的研究论文和相关领域国内外研究进展的综述文章均可向会议投稿。请用word文档的电子邮件投稿。学会为本次大会投稿注册了临时邮箱。稿件为800-1,000字的中文摘要。如希望大会报告请附带全文。摘要包括:研究目的、方法、结果、结论及3-5个关键词。请注明作者的单位、通讯作者的联系地址、电话和电子邮箱。

来稿经专家评审后选择优秀论文作大会发言。所接受的论文摘要将录入会议文集。

征文截稿日期: 2011年8月8日

收稿电子邮箱: biotherapy12@163.com

联系人: 张建, 张彩

联系电话: 0531-88381980, 0531-88383782

联系地址: 山东省济南市文化西路44号