

肺移植后肺癌的研究进展

冯宏响,张真榕,王晓伟,梁朝阳,刘德若*

(中日友好医院 胸外科,北京 100029)

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

文章编号:1001-0025(2015)05-0305-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-0025.2015.05.014

经过 30 多年的临床实践,肺移植已经从一个疗效不确定的高危手术逐渐演化成治疗终末期肺疾病的有效方法。肺移植趋于成熟,患者的长期生存率大幅度提高,随着新型免疫抑制方案的应用,急性免疫排斥反应明显降低。抗感染治疗的逐步完善使得肺移植后感染的发生率也逐步降低。目前恶性肿瘤成为肺移植后导致死亡的三大原因之一^[1]。现就肺移植后肺癌的高危因素、诊断和治疗方面的进展等做如下综述。

1 概述

根据 2010 年国际心肺移植协会(the international society for heart and lung transplantation, ISHLT)最新的统计数据显示肺移植术后 1 年、3 年、5 年和 10 年的生存率分别为 79%、63%、52%和 29%^[2]。维持长期生存需持续应用免疫抑制剂,这些药物在抑制器官排斥的同时也减弱机体自身对肿瘤的免疫力,移植受体患恶性肿瘤的几率增高。肺移植的受体生存期>5 年罹患恶性肿瘤的几率为 13%;生存期>10 年增加到 28%^[2]。实质器官的恶性肿瘤已成为生存期>1 年的肺移植患者死亡的第 3 大原因^[3]。近十多年来,肺移植受体罹患肺癌的几率大幅增加^[4]。一项来自于移植受体科学注册系统(Scientific Registry of Transplant Recipients)回顾性研究显示,肺移植后患肺癌的标准化发病比(standardized incidence ratio, SIR)为 6.13,高于其它任何实质器官移植术后肺癌的发病率^[5]。

2 危险因素

2.1 受体的危险因素

移植后肿瘤的发生通常认为同免疫抑制相关,但并没有研究证实肿瘤的发生直接与哪种具体免疫抑制剂相关。一些研究间接证实了这一理论,在移植后第 1 年发生急性排斥反应后患肿瘤风险的增加,因为当发生急性排斥反应后免疫抑制剂的剂量和疗程均增加,加大了免疫抑制剂的总体负荷,综合年龄、吸烟、慢性病史和既往的肿瘤病史等

最终导致肿瘤的发生^[6]。有研究认为,移植后抗肿瘤免疫监视作用和抗病毒活性功能受到破坏是导致肿瘤发生的最主要原因。应用免疫移植剂可以削弱机体的免疫力,使得病毒介导的恶性肿瘤危险性增加^[7]。体外实验表明,钙调磷酸酶抑制剂环孢霉素和他克莫司通过产生调控肿瘤生长、转移和血管生成的细胞因子来促进细胞的癌变^[6]。硫唑嘌呤作用于 DNA 和 RNA,抑制其损伤的修复,最终破坏淋巴细胞增殖导致肿瘤的产生。当硫唑嘌呤单一制剂治疗自身免疫性疾病时,罹患淋巴瘤的风险增加,并能增加实质性肿瘤发生风险,如鳞状细胞癌、膀胱肿瘤、乳腺癌、脑肿瘤等。但究竟与移植后肿瘤发生的关系如何,需进一步研究。

终末期慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是肺移植的主要指征。COPD 和 IPF 是肺癌的高危因素,已有研究证实,IPF 患者接受肺移植后患肺癌风险明显增加,但 COPD 是否也是肺移植后发生肺癌的独立高危因素还需要进一步考证^[8]。

在一般人群中肺癌风险随着年龄的增长而增加:>60 岁后患肺癌的风险较<60 岁的增加 2 倍^[9]。随着肺移植技术的提高,受体的年龄也在不断增大,2006~2012 年美国>10%的受体年龄>65 岁,>3%的受体年龄>70 岁^[10]。

吸烟是患肺癌的高危因素。另外,被动吸烟(吸入其他人抽的香烟的烟雾)是不吸烟者患肺癌的一个原因,被动吸烟者也指和吸烟者共同生活或工作的人,多项研究都一致表明被动吸烟者的相对风险更大。

研究显示,单肺移植较双肺移植患肺癌的风险更大,并且主要发生于被保留的肺,因此单肺移植是肺癌的独立危险因素^[11]。可能与肺移植受体的高龄、吸烟、原发病 IPF 或 COPD 及术后应用免疫排斥药物有关,肺移植患者生存期的不断延长也会导致肺癌的发生。

另外术前未发现或者未确诊的可疑小结节,术后病情进展确诊为肺癌。有研究证实,术前有可疑结节最后确诊为肺癌的患者 5 年生存率(25%)明显低于术前未发现可疑结节的肺癌患者的 5 年生存率(40.6%)^[12]。

2.2 供体的危险因素

高龄和吸烟是受体患肺癌的主要危险因素。随着移植肺需求量的日益扩大,国际上目前开始允许使用 60 岁以上供体的肺^[13]。最新的数据显示,2012 年美国肺移植供体

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2011)873。

* 本文通讯作者。

作者简介:冯宏响(1979-),男,主治医师,医学硕士。

收稿日期:2015-03-09 修回日期:2015-04-13

中有约 1% 的年龄甚至 >65 岁, 2000~2012 年欧洲应用高龄供体肺的比例甚至超过美国^[10]。2005~2011 年, 国际上 5900 个提供双肺移植的供体中有 766 个为重度吸烟患者(吸烟指数 >20 支年), 比例高达 13%^[14]。

3 诊断

临床诊断的移植后肺癌, 大多是影像学上出现新发结节或者原有结节的逐渐增大。但有的研究表明, 大多数新发结节是由感染造成的。在一项研究中涉及 15 个新发肺结节在经过 32 个月의密切随访后证实, 其中 10 个是感染性病变、其余 5 个中 2 个是增大淋巴结、2 个是肺癌、1 个是肺梗塞灶^[15]。对于高龄、长期大量吸烟史、COPD 或 IPF、原有结节的明显增大、肿瘤标记物明显增高、影像学比较典型的患者还需进一步检查或严密随访以排除肺癌。研究推荐对于这些高危患者每 3~6 个月复查胸部 CT, 对于所有移植后肺结节的患者都需随访到病灶消失, 或病理诊断明确。PET/CT 可以帮助我们做出更加准确的诊断和分期, 对于临床上有明确的肺结节, 但 PETCT 阴性的患者仍需严密观察随访。CT 引导下肺穿刺活检术对于确诊肺癌敏感性和特异性均较高, 对于临床高度可疑的肺结节可以应用。纵隔镜和 EBUS-TBNA 对于术前术后纵隔淋巴结肿大患者的敏感性和特异性高。

4 治疗

肺移植后肺癌患者治疗方法的选择要根据移植术后恢复情况、肺功能和免疫抑制剂的应用等多方面考虑。对于早期肺癌(Ⅰ期、Ⅱ期)手术是首选方式, 肺叶切除加纵隔淋巴结清扫术^[16]。对于淋巴结发现转移, R1 或 R2 切除的患者可以考虑术后给予放化疗。尽管放化疗是主要的辅助治疗手段, 但由于免疫抑制剂的应用导致了患者肾功能差、白细胞减少和神经毒性, 化疗的可行性需慎重考虑。

免疫抑制剂本身就是肺癌的高危因素, 但当肺癌发生时如何调整免疫抑制剂的方案存在争议。应用免疫抑制剂可以降低化疗的有效性, 增加化疗的副反应^[17]。移植术后经典的以钙调蛋白抑制剂(CNIs)为主的免疫抑制方案具有促进肿瘤生长的作用, 而以西罗莫司(Rapamycin)为代表的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂在抗肿瘤及免疫抑制方面具有双重作用, 可延长肿瘤患者术后生存期, 特别是接受由 CNIs 方案转换成以西罗莫司为基础的治疗者。研究显示, 1 例因肝细胞癌接受肝移植的患者出现双侧肺转移, 将以 CNIs 为基础的免疫抑制治疗方案, 调整为西罗莫司+麦考酚酸酯方案, 应用 4 个月后影像学检查发现肺部转移灶完全消失^[18]。但是有关在肺移植后肺癌上应用西罗莫司的研究未见报道。

5 预后

相对于肺移植术后 52% 的总体 5 年生存率, 肺移植术后肺癌患者的 5 年生存率依据 TNM 分期的不同在 25%~

51%^[19]。研究显示, Ⅰ期患者 5 年生存率为 51%, 而 Ⅱ期、Ⅲ期的患者 5 年生存率仅为 14%, 并且大多数的 Ⅲ期、Ⅳ期患者在移植后 1 年内复发和死亡^[23]。另一项研究显示, Ⅰ期患者中位生存期为 32 个月(8~48 个月), Ⅱ期、Ⅲ期患者中位生存期为 4 个月(0.5~7 个月)^[20]。在一项回顾性的综述中总结了 18 篇发生在单肺移植中保留肺上发生肺癌的数据显示, 从肺移植到发现肺癌的时间为 4 个月~118 个月不等, 大部分的肺癌患者有吸烟史、高龄、单肺移植^[21]。从确诊肺癌开始计算, 1 年生存率为 33%、2 年生存率为 17%; 而同期无肺癌的肺移植患者 1 年和 2 年生存率分别为 70% 和 65%, 差异显著。11 篇提到新移植肺发生的 13 例肺癌大部分发生在双肺移植后, 其中约一半为原发肺癌, 另一半来自于供体, 由于例数过少总体生存率无法统计, 仅知道有 2 例长期存活^[21]。

6 预防

肺移植后肺癌的发生与免疫抑制剂的应用相关, 选择合适的免疫抑制剂有一定的预防作用。移植术后经典的以 CNIs 为主的免疫抑制方案具有促进肿瘤生长的作用, 而新的以西罗莫司为代表的 mTOR 抑制剂目前在临床上开始应用。mTOR 属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶(PIKK)家族, 是 PI3K/Akt 信号通路下游重要的效应分子, 调控细胞的增殖和凋亡^[22]。抑制 mTOR 受体活性一方面可以直接抑制肿瘤细胞的增殖生长, 另一方面可以直接抑制血管内皮细胞的生长, 并降低血管内皮细胞对 VEGF 的反应, 间接抑制血管生成, 发挥抗肿瘤作用^[23]。一项多中心临床研究显示, 移植后 2 年, 环孢素+西罗莫司治疗组的皮肤癌发病率明显低于环孢素+安来宁治疗组。以环孢素为基础治疗组的恶性肿瘤发病率为 5%, 以西罗莫司为基础治疗组无恶性肿瘤发生^[24]。但 mTOR 抑制剂的副反应较多, 如血脂升高、血红蛋白水平降低、关节疼痛、周围性水肿、胃肠道疾病、皮肤病、口腔炎、电解质紊乱、间质性肺炎、呼吸困难、咳嗽、感染、淋巴囊肿、肾功能损伤等, 部分患者因为不能耐受副反应而停止应用。但有关其在肺移植后肺癌上的应用未有报道, 需要开展西罗莫司在肺移植后肺癌方面的研究以验证其疗效^[25]。

7 参考文献

- [1] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2013, 32(10): 951–964.
- [2] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-eighth adult lung and heart–lung transplant report—2011 [J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2011, 30(10): 1104–1122.

- [3] Studer SM, Taioli E, Crespo M, et al. Malignancy in lung transplantation: biomarkers, gender differences, and consideration of a systems biology approach [J]. *Transplantation*, 2008, 85(8S): S69-S71.
- [4] Mathew J, Kratzke RA. Lung cancer and lung transplantation: a review [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009, 4(6): 753-760.
- [5] Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients [J]. *Jama*, 2011, 306(17): 1891-1901.
- [6] Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2010, 21(5): 852-858.
- [7] Serraino D, Piselli P, Busnach G, et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe [J]. *European Journal of Cancer*, 2007, 43(14): 2117-2123.
- [8] Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013, 8(1): 6-11.
- [9] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *CA: A cancer Journal for Clinicians*, 2010, 60(5): 277-300.
- [10] International Society for Heart and Lung Transplantation. Registries Slides. www.ishlt.org/registries/. Accessed August 1, 2013.
- [11] Olland ABM, Falcoz PE, Santelmo N, et al. Primary lung cancer in lung transplant recipients [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2014, 98(1): 362-371.
- [12] Abrahams NA, Meziane M, Ramalingam P, et al. Incidence of primary neoplasms in explanted lungs: long-term follow-up from 214 lung transplant patients [J]. *Transplant proc*, 2004, 36(9): 2808-2811.
- [13] De Perrot M, Waddell TK, Shargall Y, et al. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: results of an 11-year single-center experience [J]. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2007, 133(2): 525-531.
- [14] Taghavi S, Jayarajan S, Komaroff E, et al. Double-lung transplantation can be safely performed using donors with heavy smoking history [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2013, 95(6): 1912-1918.
- [15] Schulman LL, Htun T, Staniloae C, et al. Pulmonary nodules and masses after lung and heart-lung transplantation [J]. *Journal of Thoracic Imaging*, 2000, 15(3): 173-179.
- [16] Bruschi G, Conforti S, Torre M, et al. Long-term results of lung cancer after heart transplantation: Single center 20-year experience [J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(1): 146-150.
- [17] Taniguchi K, Nishiura H, Yamamoto T. Requirement of the acquired immune system in successful cancer chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) in a syngeneic mouse tumor transplantation model [J]. *Journal of Immunotherapy*, 2011, 34(6): 480-489.
- [18] Elsharkawi M, Staib L, Henne-Bruns D, et al. Complete remission of postransplant lung metastases from hepatocellular carcinoma under therapy with sirolimus and mycophenolate mofetil [J]. *Transplantation*, 2005, 79(7): 855-857.
- [19] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(21): 4351-4356.
- [20] Grewal AS, Padera RF, Boukedes S, et al. Prevalence and outcome of lung cancer in lung transplant recipients [J]. *Respiratory Medicine*, 2015, 109(3): 427-433.
- [21] Olland ABM, Falcoz PE, Santelmo N, et al. Primary lung cancer in lung transplant recipients [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2014, 98(1): 362-371.
- [22] Kisfalvi K, Rey O, Young SH, et al. Insulin potentiates Ca²⁺ signaling and phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate hydrolysis induced by Gq protein-coupled receptor agonists through an mTOR-dependent pathway [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(7): 3246-3257.
- [23] Sun HL, Liu YN, Huang YT, et al. YC-1 inhibits HIF-1 expression in prostate cancer cells: contribution of Akt/NF- κ B signaling to HIF-1 α accumulation during hypoxia [J]. *Oncogene*, 2007, 26(27): 3941-3951.
- [24] Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies [J]. *Clinical Transplantation*, 2004, 18(4): 446-449.
- [25] Merkel S, Mogilevska N, Mengel M, et al. Side effects of sirolimus [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(3): 714-715.