

# 肺癌肺移植一例临床分析并文献复习

周振宇<sup>1</sup> 叶芃<sup>1</sup> 泮辉<sup>1</sup> 汪路明<sup>1</sup> 李洲斌<sup>1</sup> 赵琼<sup>2</sup> 吕望<sup>1</sup> 胡坚<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 结合 1 例肺癌肺移植受者临床资料及国内外研究现状,探讨肺癌肺移植临床应用价值。方法 回顾性分析浙江大学医学院附属第一医院胸外科 2013 年 12 月 26 日完成的 1 例肺癌肺移植受者临床资料。男性 66 岁,原发病为双肺纤维化。在全身麻醉下行体外膜肺氧合辅助右侧单肺移植术。结合文献,对肺癌肺移植的适应证、术前评估、术式选择、术后治疗方案及预后等方面展开讨论,总结肺癌肺移植的临床应用价值。结果 手术过程顺利,术中切除右侧肺病,其冰冻切片病理学检查示多发病灶腺癌,术后病理检查示多灶性肺泡上皮异型增生癌变。术后采用吗替麦考酚酯+类固醇激素免疫抑制方案,予呼吸机辅助通气,先后并发胸腔包裹性积血积液、气道内出血伴肺部严重感染,于术后 7 d 自动出院。结论 肺移植在治疗非转移性肺部恶性肿瘤方面具有潜在的应用价值,需要严格选择适应证、明确病理分期并完善治疗方案,其远期预后有待进一步研究。

**【关键词】** 肺移植; 肺癌; 腺癌; 适应证; 预后

**Lung transplantation for lung cancer: a clinical report and literature review** Zhou Zhenyu<sup>1</sup>, Ye Peng<sup>1</sup>, Pan Hui<sup>1</sup>, Wang Luming<sup>1</sup>, Li Zhoubin<sup>1</sup>, Zhao Qiong<sup>2</sup>, Lyu Wang<sup>1</sup>, Hu Jian<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Lung Transplantation and Thoracic Oncology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China  
Corresponding author: Hu Jian, Email: hujian\_med@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the research status and clinical application of lung transplantation for lung cancer. **Methods** The clinical data of one patient of lung transplantation for lung cancer was analyzed. A 66-year-old male, diagnosed as idiopathic pulmonary fibrosis preoperatively, was undergone right lung transplantation with assistance of extracorporeal membrane oxygenation. The indications, preoperative evaluation, surgical options, postoperative treatment and prognosis were analyzed. The clinical value of lung transplantation for lung cancer was discussed. **Results** The Intraoperative pathology of the resected lung frozen section showed multiple lesions adenocarcinoma. Postoperative treatment included mechanical ventilation and immunosuppressive regimen of mycophenolate mofetil and steroids. The patient was discharged seven days postoperatively as a result of multiple complications as encapsulated effusion, airway hemorrhage and severe lung infection. **Conclusion** Lung transplantation is valuable in the treatment of non-metastatic lung cancer, which requiring strict selecting of indications, clear staging and improved options. The long-term prognosis of lung transplantation for lung cancer needs further study.

**【Key words】** Lung transplantation; Lung cancer; Adenocarcinoma; Indications; Prognosis

肺移植是临床治疗许多终末期肺病的唯一有效手段,能够显著延长患者存活时间并提高其生存质量。由于肺移植术后免疫抑制剂的应用易造成肺癌复发转移,肺癌长期以来被认为是肺移植的相对禁

忌证<sup>[1]</sup>。但随着肺移植相关技术水平的日益提高,肺部恶性肿瘤尤其是双肺多发病灶弥漫性腺癌(原细支气管肺泡癌)被纳入肺移植适应证,正在被各移植中心重新评估并探讨其治疗价值。

浙江大学医学院附属第一医院胸外科于 2013 年 12 月 26 日为 1 例“双肺纤维化伴右侧隐匿性多发病灶腺癌”患者行右侧单肺移植,本文回顾性分析该病例资料,并结合文献对肺移植治疗肺癌的临床应用价值进行探讨。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2015.02.006

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81373161);浙江省医药卫生平台重点资助计划(2012ZDA017)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院胸外科<sup>1</sup> 肺移植及胸部肿瘤科<sup>2</sup>

通信作者:胡坚,Email: hujian\_med@163.com

## 1 临床资料

### 1.1 受者资料

男性 66 岁,身高 170 cm,体质量 65 kg,ABO 血型 O 型,Rh 阳性。因“咳嗽、咳痰 3 年余,气急 2 年余加重 10 个月”入院,既往有高血压和糖尿病病史。入院查体:呼吸急促,满月脸,双肺呼吸音粗,两肺可闻及广泛啰音,心、腹部无异常体征。入院诊断为“间质性肺炎,高血压病 2 型糖尿病”。肺部 CT 示:两肺间质性病变、肺纤维化,伴多发肺气肿。实验室检查:癌胚抗原 21.9 ng/mL,CA199 827.0 U/mL。随后行正电子发射计算机断层显像(PET/CT)未见明显肿瘤病灶;纤维支气管镜检查肺泡灌洗液涂片及气管镜刷片均未见肿瘤细胞。心脏彩超示:左室射血分数 59%,升主动脉增宽,左室舒张功能减退,右室略大,肺动脉压增高,三尖瓣轻度返流。因患者无法耐受及配合,未行肺功能检查。入院后给予吸氧、抗炎、护胃、补钙、镇咳及控制血压、血糖等治疗,患者一般情况保持稳定,持续吸氧状态下氧饱和度 90%~93%。经胸外科、肺移植及胸部肿瘤科、心内科、呼吸科、麻醉科多学科会诊讨论认为患者特发性肺纤维化诊断明确,病情进展快,肺移植指征强。患者一般情况较差,难以耐受双肺移植。将病情及治疗方案告知患者及家属,经其签字同意并经医院伦理委员会批准后,拟行右侧单肺移植。

### 1.2 供者资料

男性 26 岁,身高 175 cm,体质量 60 kg,ABO 血型 O 型,Rh 阳性。供、受者血型相同,淋巴细胞毒性试验阴性。供者因车祸致脑死亡,在其家属自愿前提下,严格按照《中国心脏死亡器官捐献工作指南》完成器官捐献。术前评估无传染性疾病,无明显脏器疾病。供肺维持及获取过程顺利,探查评估双侧供肺质量满意,供肺灌注良好,质地柔软,表面碳末沉

着少,无明显感染或其他病灶表现,肺顺应性佳。供肺获取后每 2 小时灌注 1 次,每次评估供肺质量均满意。供肺总冷缺血时间约 4.5 h。

### 1.3 手术及术后情况

受者在全身麻醉下行体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助右侧单肺移植术。经右侧第 4 肋间行前外侧切口进胸,可见右肺呈典型终末期间质性肺病表现,肺与胸壁粘连致密。游离胸腔粘连,分离下肺韧带至下肺静脉处,然后逐步游离出右肺动脉干及其分支、右上肺静脉、右下肺静脉、右主支气管,并依次予以血管闭合器关闭切断,移除右侧病肺(图 1a)。修剪供肺(图 1b),保留充足长度的右侧支气管、肺动脉、左房袖,置入右侧胸腔。先吻合右主支气管,膜部和软骨部使用 4-0 Maxon 线连续行端端吻合,右肺动脉以 4-0 Prolene 线连续行端端吻合,开放血流无漏血。再以 4-0 Prolene 线连续端端吻合左房袖,留置 1 针开放肺动脉排气后收紧打结。开放右侧主支气管行右侧肺通气,见右肺血运及通气良好(图 1c)。用直线切割吻合器(EC60,美国强生公司)行右下肺“U”形减容。严密止血,胸腔内以稀碘伏冲洗,鼓肺无漏气。右侧胸腔置胸管 2 根,清点纱布、器械无误,逐层关胸。手术过程顺利,术中失血约 4 000 mL,输注新鲜冰冻血浆 1 220 mL。术中病肺冰冻切片病理检查示:右肺发育异常伴贴壁生长为主的肺癌;术后病理检查示:肺间质性炎伴发育异常及多灶性肺泡上皮异型增生癌变。术后采用吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF) + 类固醇激素免疫抑制方案,予呼吸机辅助通气。因受者先后并发胸腔包裹性积血积液、气道内出血伴肺部严重感染,导致循环系统不稳,经开胸探查止血,给予抗炎、输注血浆、红细胞及血小板、气管插管呼吸机辅助呼吸、ECMO 及连续性肾脏替代治疗等对症及支持治疗效果不佳,于术后



注: a. 受者切除右侧病肺; b. 修剪离体供肺; c. 供肺移植入胸腔

图 1 肺癌肺移植受者右侧病肺切除及右侧单肺移植

7 d 自动出院。

## 2 讨 论

1983 年,多伦多肺移植团队成功完成了首例长期生存的肺移植<sup>[2]</sup>。此后,肺移植日益成为治疗终末期肺病的有效手段。随着肺移植相关技术水平的提高,既往被认为是肺移植相对禁忌证的肺癌开始被纳入适应证,相关团队开始对肺癌肺移植展开了不懈的探索。有统计资料显示,约 5% 非小细胞肺癌为多发病灶腺癌(即原细支气管肺泡癌)<sup>[3]</sup>。在开展肺移植之前,对该类患者通常采取传统治疗,即包括手术、化疗与分子靶向治疗在内的综合治疗。尤其是对于多发病灶弥漫性腺癌,一般采用铂类为基础的化疗及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗<sup>[3]</sup>。Paloyan 等<sup>[4]</sup>研究发现,多发病灶腺癌虽在肺内易广泛转移,但很少出现肺外转移,这为多发病灶腺癌的肺移植提供了理论依据。对于无法手术切除治愈或复发性多发病灶腺癌,肺移植是一个十分重要的治疗手段。

Perrot 等<sup>[1]</sup>回顾性分析了国外 67 所肺移植中心的 8 000 例肺移植病例,69 例患有多发病灶腺癌(0.9%);其中因肺癌行肺移植 26 例,术后 5 年和 10 年生存率分别为 39% 和 31%;而同期肺移植术后总的 5 年和 10 年生存率分别为 45% 和 23%,差异无统计学意义。此外,该研究中有 43 例受者主要因特发性肺纤维化和肺气肿行肺移植,术中发现移除肺肺癌;其中,I 期 22 例,II 期和 III 期 14 例,全肺弥漫性生长 7 例,3 组受者肺移植术后 5 年生存率分别为 64%、14% 和 43%。该结果提示,晚期腺癌对肺移植预后具有极大的影响。因此,在肺移植术中发现肺腺癌,必须仔细进行分期,以期提示预后;若发现纵隔淋巴结转移,则提示术后复发率高,预后较差。术后还可对移除病灶行分子检测,能够更清晰地提示预后<sup>[5]</sup>。

对肺癌患者行肺移植应进行严格的术前评估<sup>[6]</sup>。在确定肺腺癌的基础上,首先应行胸腹部 CT、脑部 CT 或 MRI、骨扫描等检查排除肺外转移;其次必须排除 N2 转移(肺癌 TNM 分期);还应行血气分析及心肺功能检查。若患者同时伴有终末期肺病则应更加严格,只有在排除 N1 转移的基础上方可考虑肺移植。对肺外转移进行评估可采用高分辨率 CT、纵隔镜、支气管内镜超声引导下细针穿刺术等<sup>[7]</sup>,PET/CT 在此方面是否有效尚无定论<sup>[8]</sup>。

在肺癌肺移植术式方面,可选择双肺序贯移植

或单肺移植。由于单肺移植后易出现通气/血流比例失调等已知并发症,一般不作为首选术式<sup>[9]</sup>。来源于国际心肺移植协会的数据显示,2002 年 8 月至 2003 年 3 月施行的 26 例肺癌肺移植中,17 例行双肺移植,围手术期无死亡;9 例行单肺移植,围手术期死亡率 44%<sup>[1]</sup>。华盛顿肺移植中心对肺移植治疗终末期肺气肿的研究中也提到,双肺移植受者 5 年生存率为 66.7%,而单肺移植仅为 44.9%<sup>[10]</sup>。因此,建议在条件允许时首选双肺序贯移植;在条件不允许(如对侧肺已切除或患者不能耐受双肺移植)的情况下,才考虑行单肺移植。本例患者即因心肺功能等一般情况较差,无法耐受双肺移植,故而选择单肺移植。肺癌肺移植术后一般采用他克莫司 + MMF + 类固醇激素免疫抑制方案。在后续治疗方面,由于多发病灶腺癌复发基本局限于移植肺内,且生长缓慢(即使在免疫抑制状态下),综合考虑利弊,文献建议肺癌肺移植受者术后无需采取常规化疗<sup>[1,11]</sup>。

肺癌肺移植术后生存率与终末期肺病肺移植接近。据文献报道,同期肺癌肺移植和终末期肺病肺移植术后 5 年生存率分别为 57% 和 50%,10 年生存率分别为 25% 和 27%<sup>[6]</sup>。这也表明,在国内肺移植供器官相对紧张条件下,对经过筛选的肺癌患者行肺移植,其预后仍是可观的。肺癌肺移植术后死亡原因多为肿瘤复发,且复发多来源于受者本身。Perrot 等<sup>[1]</sup>的研究中,22 例肺癌肺移植术后存活受者中,有 59% 的受者出现肿瘤复发,中位复发时间为术后 12 个月,复发后平均存活 14 个月;值得一提的是 3 例 N2 转移的受者均出现复发。这说明肺癌病理分期对肺移植术后肿瘤是否复发及复发时间存在极大影响。

除原发性肺癌外,肺移植治疗肺转移性肿瘤也有个例报道。2004 年 Shargall 等<sup>[12]</sup>报道了首例肺移植治疗肺部转移性肿瘤的病例,43 岁女性患者于子宫纤维瘤术后发生肺部“良性转移性平滑肌肉瘤”,仅见肺内转移,无其他转移灶;肺移植术后 20 个月未复发肿瘤,预后良好。另有文献报道了 1 例肝癌肝移植术后肺转移患者行双肺移植,患者术后 7.5 年依旧存活<sup>[5]</sup>。上述这些经验也十分值得借鉴。

本例患者因“双肺纤维化”行肺移植术,术前心肺功能评估符合要求。肿瘤标记物筛查发现癌胚抗原及 CA199 升高,但随后进行肺部及全身系统检查并未发现明确的肿瘤病灶;于肺移植术后组织病理

检查发现移除肺多发病灶腺癌。这提示我们,即使未发现明显肿瘤病灶,肺移植术前评估时仍应警惕受者肺部肿瘤可能。本例患者术后出现胸腔包裹性积血积液等并发症,分析主要是由于患者为终末期肺病伴肺部肿瘤,一般情况较差,术后恢复能力差;此外,患者有严重胸膜粘连,给手术带来极大不便,也增加了手术创伤。今后在肺移植术前应充分考虑可能存在的肿瘤或胸腔粘连等对手术的影响,更加细致地评估选择患者;术中应尽量减少手术创伤,降低术后出血的可能;术后继续加强对各种并发症的治疗及护理。

综上所述,无肺外转移的多发病灶腺癌可作为肺移植的适应证,其中无 N2 转移的患者或合并终末期肺病但无 N1 转移的患者为适应人群。若患者无肿瘤病灶但肿瘤标记物异常,仍应警惕肿瘤可能。应综合考虑上述各因素后确定术式,评估预后。

### 参 考 文 献

- 1 de Perrot M, Chemenko S, Waddell TK, et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(21): 4351-4356.
- 2 Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med, 1986, 314(18): 1140-1145.
- 3 Raz DJ, Kim JY, Jablons DM. Diagnosis and treatment of bronchioloalveolar carcinoma [J]. Curr Opin Pulm Med, 2007, 13(4): 290-296.
- 4 Paloyan EB, Swinnen LJ, Montoya A, et al. Lung transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma confined to the lungs [J]. Transplantation, 2000, 69(11): 2446-2448.
- 5 Verleden GM, Fisher AJ. Lung transplantation and lung cancer: is there a link? [J]. Respiration, 2011, 81(6): 441-445.
- 6 Machuca TN, Keshavjee S. Transplantation for lung cancer [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2012, 17(5): 479-484.
- 7 Ahmad U, Wang Z, Bryant AS, et al. Outcomes for lung transplantation for lung cancer in the United Network for Organ Sharing Registry [J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(3): 935-940.
- 8 Peñalver Cuesta JC, Jordá Aragón C, Escrivá Peiró J, et al. Lung transplantation: bronchogenic carcinoma in the native lung [J]. Arch Bronconeumol, 2007, 43(2): 126-128.
- 9 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 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2005, 21(3): 145-148.
- 10 Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74(5): 1663-1670.
- 11 Mathew J, Kratzke RA. Lung cancer and lung transplantation: a review [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(6): 753-760.
- 12 Shargall Y, Pakhale S, Chamberlain D, et al. Bilateral lung transplantation for metastatic leiomyosarcoma [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(7): 912-915.

(收稿日期:2015-01-19)

(本文编辑:鲍夏茜)

周振宇, 叶芃, 泮辉, 等. 肺癌肺移植一例临床分析并文献复习 [J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2015, 9(2): 72-75.