

420-423

## 肺转移性肿瘤的外科疗效分析

周晓明\* 丁嘉安\* R734.205

**A 摘要** 作者对 58 例肺转移性肿瘤行肺切除术 59 例次, 2 例剖胸探查活检, 手术近期死亡率 6.6%。出院 52 例, 随访 6 个月~25 年。原发肿瘤控制, 转移肿瘤作手术切除者中, 术后 1 年、3 年、5 年累积生存率分别为 76.8%、37.9% 和 18.0%。临床分析结果提示多个转移瘤术后生存率低于单个转移瘤 ( $P < 0.05$ ); 肿瘤倍增时间与术后生存期长短高度相关 ( $r = 0.8460$ )。

**关键词** 肺肿瘤 肺切除术 累积生存率 无瘤间期 肿瘤倍增时间

我院胸外科自 1967 年 9 月~1992 年 8 月 25 年间为 58 例肺转移性肿瘤的患者施行手术 (不包括原发性肺癌肺转移者), 其中肉瘤 11 例, 占 19.0%。61 次手术中肺切除 59 次, 剖胸探查及活检 2 例。术后出院 52 例, 均经随访观察。作者就其疗效, 并结合文献对影响术后生存的有关因素进行探讨。

## 临床资料

1. 性别、年龄: 本组 58 例中, 男 35 例, 女 23 例。年龄 23~69 岁, 平均 47.4 岁。

2. 原发肿瘤的病理类型: (1) 头颈部肿瘤 4 例: 鼻咽癌、腮腺混合瘤、咽壁淋巴肉瘤、甲状腺混合癌各 1 例。(2) 消化系统肿瘤 21 例: 贲门癌 1 例; 结肠癌 9 例; 直肠癌 11 例。(3) 泌尿系统肿瘤 8 例: 肾癌 4 例; 肾上腺皮质癌 1 例; 睾丸癌 2 例; 阴茎癌 1 例。(4) 女性生殖系统肿瘤 9 例: 乳腺癌 2 例; 绒癌 7 例。(5) 骨肿瘤 4 例: 成骨肉瘤 3 例; 软骨肉瘤 1 例。(6) 皮肤和软组织肿瘤 10 例: 恶性黑色素瘤 2 例; 面部腺样囊性癌 1 例; 皮肤瘢痕癌 1 例; 纤维肉瘤 3 例; 平滑肌肉瘤 2 例; 滑膜肉瘤 1 例。(7) 其他 2 例: 脊索瘤 1 例; 来源不明肿瘤 1 例。

3. 肺转移肿瘤症状: 40 例有下列一种或数种症状: 痰血或咯血、胸闷胸痛、咳嗽咳痰、关节肿大等。18 例患者在定期检查中发现。

4. 术前检查: 34 例 36 次痰细胞学检查 8 次获阳性细胞学诊断。43 例 45 次纤维支气管镜检查中在支气管内见到新生物或经活检、刷检获得病理学诊断者 13 例次, 支气管粘膜肥厚、

充血、管口狭窄等非特异性改变者 9 例次, 23 例次检查阴性。术前 3 例患者作了胸部 CT 检查, 结果与胸片相仿。

5. 转移瘤部位及个数: 单侧孤立灶 41 例 (左侧 15 例, 右侧 26 例); 单侧多个灶 13 例 (左侧 9 例, 右侧 4 例); 双侧转移灶 4 例。多个转移灶个数 (包括双侧): 2 个 10 例; 3 个 3 例; 5 个 1 例; >5 个 3 例。胸片上转移灶的直径从 1.0cm 到占据胸腔大部, 一般为 2.5cm~6.0cm 圆形或椭圆形密度均匀之阴影, 边缘光整或带有毛刺, 部分表现为片状阴影、浸润阴影或肺不张。一例双侧转移灶表现为两中下肺野大小不等之粟粒结节。

6. 转移肿瘤手术方式: 58 例患者施行了 61 次手术, 其中肺叶切除 29 例次; 肺部分切除 15 例次; 全肺切除 15 例次; 剖胸探查 2 例。各种肺切除术中有 16 例作了姑息切除。原因: 支气管残端癌侵 (镜检); 胸内、胸壁或保留肺内之转移灶残留。

7. 原发肿瘤的治疗: 本组 51 例行 60 次手术, 1 例鼻咽癌作放疗, 其他 6 例均在肺转移肿瘤术后获原发癌诊断。1 例剖胸活检病例术后 8 年 9 月作原发肿瘤切除, 4 例因各种原因未再作手术治疗, 1 例治疗不明。

8. 手术并发症及死亡: 手术近期死亡 (<30 天) 4 例, 1 例术后第一天因 Rh(-) 溶血反应救治无效死亡; 2 例分别在术后第 2、3 天发生突然死亡, 临床疑诊为肺动脉栓塞, 未作尸解; 1 例术后住院期间出现脑转移症状, 死于术后第

\*上海市第一肺科医院胸外科 200433

27 天。本组另有 2 例患者住院期间亦因脑转移分别死于术后第 47 天和 55 天。

9. 出院 52 例, 随访截止至 1993 年 4 月 30 日。所有病例均获随访(包括 4 例至中途失访者), 41 例因肿瘤再次转移死亡, 目前存活 7 例。

### 与生存相关因素的分析

1. 术后生存率: 52 例中除 7 例外(2 例剖胸活检, 5 例术后因各种原因原发癌未行手术或治疗不明), 45 例列入统计。生存率计算采用 Kaplan-Meier 法, 生存率比较采用对数秩检验(log-rank test)。总的生存率见图 1。其中肺转移性肉瘤 1 年、3 年、5 年生存率为 62.5%、31.2% 和 15.6% ( $n=9$ ), 肺转移性癌瘤为 80.0%、42.6% 和 18.8% ( $n=36$ )。二者之间的差异无显著性( $P>0.05$ )。

2. 单个或多个转移(包括双侧转移 1 例)与术后生存关系见图 2。

单个转移 1 年、3 年、5 年生存率为 78.8%、41.9% 和 23.3%; 多个转移分别为 68.2%、22.7% 和 0%。两者生存曲线比较差异显著。

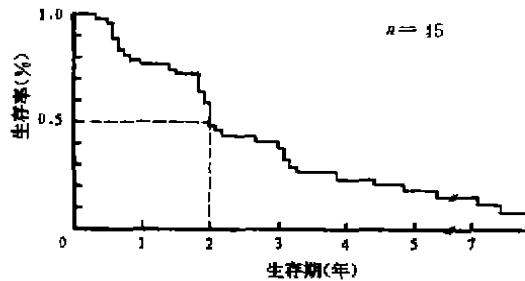


图 1 肺转移性肿瘤术后生存曲线

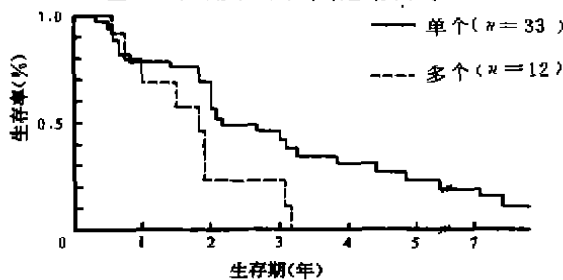


图 2 单个、多个肺转移肿瘤术后历年生存比较

本组有 4 例双侧肺转移瘤患者, 2 例为转移性肉瘤, 在作了一侧肺手术后等待对侧手术过程中出现脑转移症状而死亡; 1 例甲状腺混

合癌患者经剖胸活检后历时 8 年 9 个月观察才确诊原发癌部位, 作了右侧甲状腺切除, 目前术后恢复期间, 原胸片两肺粟粒结节灶仅较前略有增大; 1 例原发结肠癌患者两肺转移灶经三次肺部分切除, 术后生存 3 年 2 个月。

3. 无瘤间期长短与术后生存关系: 从原发肿瘤第一次治疗至肺转移瘤发现的时间为无瘤间期(DFI)。DFI $\leq$ 12 个月者 1、3、5 年生存率分别为 72.9%、29.2% 和 29.2% ( $n=8$ ); DFI $>$ 12 个月者分别为 77.6%、38.0% 和 16.5% ( $n=37$ )。两者差异无显著性( $P>0.05$ )。

4. 肿瘤倍增时间与术后生存关系: 本组全部病例中术前有多张胸片能测得较准确的肿瘤倍增时间者 10 例, 结果见附表。

转移肿瘤的倍增时间与术后生存期长短高度相关( $r=0.8460, n=9$ )。

附表 转移肿瘤倍增时间(TDT)与术后生存期

IDT(天)	生存月	原发肿瘤病理类型	备注
20	7	绒癌	
30	24	肾上腺皮质癌	
31	24	结肠癌	
32*	7	肾癌	
36 $\Delta$	1	纤维肉瘤	脑转移
39	25	平滑肌肉瘤	
41	38	结肠癌	
46	7	纤维肉瘤	脑转移
75	46	腮腺混合瘤	
600	85	脊索瘤	

\* 目前在访生存  $\Delta$  术后生存 27 天

5. 转移肿瘤根治切除或姑息切除与生存关系: 术后 1 年、3 年、5 年生存率根治组为 75.2%、33.5% 和 20.1% ( $n=33$ ); 姑息组分别为 75.0%、47.7% 和 0% ( $n=12$ )。二者之间生存曲线比较虽无统计学差异, 但姑息切除组患者无一例存活超过五年。

6. 未列入生存统计病例的随访观察: 1 例原发骨肉瘤患者剖胸无法切除, 术后存活 1 年; 1 例原发肾癌患者拒绝再次手术, 存活 2 年 5 个月; 3 例绒癌 2 例作放疗, 分别存活 7 个月和 8 个月, 1 例治疗不明, 但存活超过 19 年; 1 例原发癌部位始终未查到, 存活超过 7 年 10 个月。

### 讨 论

肺转移性肿瘤的胸片表现多为轮廓清楚的

结节或肿块阴影。如果有原发肿瘤的病史,诊断一般并不困难,但对未发现原发肿瘤的病例则易误诊。本组有 6 例在转移瘤后才获得原发癌的确诊。有作者认为痰细胞学检查和纤维支气管镜检查对肺转移瘤的诊断帮助甚微<sup>[1]</sup>。本组有 51 例术前作了痰细胞学检查和/或纤维支气管镜检查,其中 19 例(37.3%)获得病理诊断。Baumgarther 和 Mark 报告原发癌气管或支气管内转移及肺转移瘤累及支气管的发生率为 18%<sup>[2]</sup>。我们认为痰细胞学和纤维支气管镜检查可提供重要信息,应列为常规检查。

恶性肿瘤肺转移的发生率约为 30.0%<sup>[3]</sup>,一般认为恶性肿瘤发生肺转移已属病程晚期。文献报道,不经治疗 44% 死于 6 个月内,仅 9% 患者生存超过 2 年<sup>[4]</sup>。自 1883 年 Krönlein<sup>[5]</sup>为 1 例胸壁和肺转移性肉瘤患者进行手术切除以来,外科手术作为一种治疗肺转移性肿瘤的重要手段已广泛被接受。原发肿瘤发生肺转移患者中约半数患者转移灶仅限于肺部<sup>[5]</sup>。1965 年 Thomford 提出了肺转移瘤的四大手术适应证<sup>[6]</sup>,确立了外科治疗肺转移瘤的基本原则。本组原发肿瘤控制,转移瘤手术切除病例 1 年、3 年和 5 年累积生存率分别为 76.8%、37.9% 和 18.0%。

原发肿瘤为肉瘤或癌与肺转移瘤术后的预后关系各家报道不一。Turney 等认为肉瘤优于癌, Thomford 等认为癌的预后较好,而 Wright 等报告的结果提示二者无差异<sup>[7]</sup>。本组 45 例的随访结果与 Wright 等报告相仿。

转移瘤的个数对术后生存影响, Takita 报道一组病例,中位生存期单个转移为 27.3 个月,多个转移仅为 17 个月,二者之间有显著差异<sup>[8]</sup>。本组单个转移术后中位生存期 25.7 个月,多个转移为 20.4 个月。多个转移无一例存活超过 4 年。Mansel 等认为 2 个或更多的转移灶不会因手术带来益处<sup>[9]</sup>。吴屋氏报道的一项结果认为肺转移瘤个数与生存率明显相关<sup>[10]</sup>。我们认为对肺转移瘤个数超过 4 个者手术应慎重。肺转移瘤患者术前应常规行颅脑 CT 和 ECT 骨扫描等检查,以排除重要脏器的

转移。

有关无瘤间期(DFI)与肺转移瘤术后生存的关系有许多截然相反的报告,而肿瘤倍增时间(TDT)对预后的影响,文献报道的结果比较一致<sup>[4,5,7,8]</sup>。TDT 间接地反映了肿瘤的生物学生长特性。本组资料,DFI $\leq$ 1 年和 $>$ 1 年术后生存曲线比较无统计学差异。TDT 虽然只有 10 例资料,但可以看到 TDT 与预后的关系,两者呈直线相关。这一结果提示在考虑对肺转移性肿瘤是否进行手术治疗时,对 DFI 不必苛求,而 TDT 过短,患者不会从手术中获益。

对肺转移性肿瘤的手术适应证我们拟采用下列标准:(1)原发肿瘤已获得或能够获得控制;(2)肺以外脏器未发现已存在的转移灶;(3)胸片上肺转移瘤的个数 $\leq$ 4 个;(4)患者能承受手术治疗;(5)其他特殊需要,如诊断性剖胸活检,取材作受体或肿瘤内标志物检测等。

#### ABSTRACT

**Long-term result of surgical management of metastatic neoplasms to the lungs** Zhou Xiao-ming, Ding Jia-an. Shanghai First Pneumology Hospital, Shanghai 200433.

We reviewed the role of pulmonary resection for metastatic pulmonary lesions in our hospital. Over a 25 year period, 58 patients underwent 61 thoracotomies. Pulmonary resections were done in 56 patients. Two were done by explorations and one of them was only for diagnostic purpose. The operative mortality was 6.6% (< 30 days). Long-term follow-up in 45 patients whose primary tumor was controlled and secondary tumor was resected revealed 1, 3, and 5 year accumulative survival rates of 76.8%, 37.9% and 18.0% respectively. Patients with multiple pulmonary metastases resulted in lower survival rates than solitary lesions ( $P < 0.05$ ). Postoperative survival rates were also found to be affected by the tumor doubling time ( $r = 0.8460$ ). The surgical indications for secondary lung tumor were discussed.

#### 参 考 文 献

1. 许佩璋, 张大为, 黄国俊, 等. 肺转移瘤的外科治疗. 中华外科杂志, 1987, 25: 86.
2. Baumgarther WA, Mark JBD. Metastatic malignancies from distant site to the tracheobronchial tree. J Thorac Cardiovasc Surg, 1980, 79: 499.
3. Mark JBD. Surgical management of metastatic neoplasms to the lung. In: Sabiston DC, Spencer FC, eds. Surgery of the Chest. Philadelphia, Saunders, 1990, 604.
4. Morrow CE, Vassipoulos P, Grage TB. Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung. Cancer, 1980, 45:

- 2981.
5. Ishihara T, Kikuchi K, Ikeda T. Metastatic pulmonary disease: biologic factors and modest of treatment. *Chest*, 1973, 63: 227.
  6. Thomford NR, Wooker LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1965, 49: 357.
  7. Wright JO, Brandt B, Ehrenhaft JL. Result of pulmonary resection for metastatic lesion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982, 83: 94.
  8. Takita H, Edgerston F, Karakousis, et al. Surgical management of metastases to the lungs. *Surg Gynecol Obstet*, 1981, 152: 191.
  9. Mansel JK, Zinsmeister AR, Pairello PC, et al. Pulmonary resection of metastatic colorectal adenocarcinoma. *Chest*, 1986, 89: 109.
  10. 奥屋朝幸. 多发性肺转移に対する. 手術療法の意義. 日本胸部腫瘍, 1992, 51: 795.

(收稿: 1993-09-27 修回: 1994-03-20)

## 聚合酶链反应检测肾移植受者尿中人巨细胞病毒

廖利民\* 石炳毅\* 梁春泉\* 庄玉辉\*

人巨细胞病毒(HCMV)在免疫低下患者(如器官移植受者)中可导致严重的疾病。以往诊断 HCMV 感染的方法大多存在耗时长、灵敏度低等缺点。聚合酶链反应(PCR)技术检测 HCMV 具有灵敏高与特异性好等优点。参考国外文献,我们根据 HCMV AD169 株早期即刻及晚期基因组序列,设计合成了两对引物及一个探针,临床应用效果满意。

1. 材料与与方法:(1)HCMV AD169 株由 302 医院病毒室提供。(2)尿样:均采自我科施行异体肾移植的患者。其血清 IgM 均为阳性,或恢复期血清 IgG 呈 4 倍以上增高。尿样前处理有两种:①煮沸法:取尿样 100 $\mu$ l,煮沸 10 分钟;②酚-氯仿抽提法:尿样 400 $\mu$ l 加 10% SDS 裂解,再用酚及氯仿各抽提一次,无水乙醇沉淀 DNA,高速离心后沉淀以 75%乙醇洗涤,干燥备用。(3)PCR 扩增条件:加 10 $\times$ buffer、四种 dNTP、P1P2 或 P3P4、阳性模板或尿样提取物各 2.5 $\mu$ l,再加双蒸水 5 $\mu$ l。97 $^{\circ}$ C 300S 变性后,加入 0.625 单位 Taq 酶,总反应体积为 25 $\mu$ l。加石蜡油 2 滴,置入 PCR 仪。循环参数:变性 94 $^{\circ}$ C, 45S;退火 54 $^{\circ}$ C, 45S;延伸 72 $^{\circ}$ C, 90S,共 35 次。(4)扩增产物分析:取 10 $\mu$ l 扩增产物进行 2%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭显色后在紫外线灯下观察,于 123bp 或 400bp 处出现光带者判为阳性,光带不能肯定者进行 Dot blot 分析。

2. 结果:(1)灵敏度试验:将 AD169 株培养液按 10 $^{-1}$ 进行倍比稀释,当稀释至 10 $^{-4}$ 时出现阴性结果,故电泳法的灵敏度为 10 $^{-6}$ TCID $_{50}$ ,约为 625fg 的 HCMV DNA。(2)特异性试验:分别以 HSV、VZV、EBV、HBV、组织 DNA 及蒸馏水代替 HCMV,行 PCR 扩增,结果均为阴性。(3)尿样检测:30 份尿样中,25 份 PCR 结果为阳性,阳性率 83.3%。抽提法与煮沸法结果一致者

20 份(66.7%),另 10 份抽提法阳性而煮沸法阴性;抽提法阴性者,煮沸法均未出现阳性。两对引物扩增结果一致者为 27 份(90%);不一致者中,P1P2 阴性而 P3P4 阳性者 2 例,P3P4 阳性 P1P2 阴性 1 例。两对引物检测结果只要有一对阳性,即判为阳性。

3. 讨论:PCR 技术作为分子生物学领域的一项新技术,为病原体的检测带来了巨大变革。我们将其用于肾移植后 HCMV 感染的诊断效果满意。在 PCR 扩增中,镁离子浓度、4 种 dNTP 浓度、Taq 酶量、退火温度等诸多因素均可影响扩增的灵敏度与特异性。通过优化实验,其灵敏度可达 625fg,与 Demmler(*J Infect Dis*, 1988, 158: 1177)报道结果相似,但较 Olive(1989)报道的为低,其原因在于所使用的标准 DNA 模板不一。本法灵敏度远高于 ELISA 及探针杂交法。特异性研究表明本实验与 HCMV 同属其它病毒及组织 DNA 之间无交叉反应,阴性对照的设置,避免了由于 DNA 污染所致的假阳性;两对引物分别进行扩增,避免了病毒自然点突变所致的假阴性。我们应用 PCR 检测了 30 例血清 HCMV-IgM 阳性的肾移植受者尿样,阳性率占 83.3%,说明此类患者尿中 HCMV 排泄较多。尿样前处理抽提法优于煮沸法。两对引物检测的一致性良好,3 例检测结果不一致的原因可能为尿样中的 HCMV 发生自然点突变或 HCMV 感染的时间与使用的引物不相符。总之,PCR 为一检测 HCMV 的快速、特异、灵敏的方法,不仅可用于早期诊断肾移植受者 HCMV 感染,而且也可用于术前的筛选,以提高肾移植的人/肾成活率。

(收稿:1993-11-08 修回:1994-04-22)

\* 中国人民解放军第三〇九医院 100091