

## · 指南与共识 ·

# 从第八版 UICC/AJCC 的 TNM 分期看Ⅳ期肺癌的异质性

陈克能

【关键词】 肺癌,转移; TNM 分期; 第八版

通常情况下,肺癌发生转移后就被视为不可治愈性疾病。肺癌一旦出现转移,国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)/美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的肺癌 TNM 分期系统就将其统一定义为 M1 期。然而,随着经验的积累,发现即便是同为转移的患者,其转归及预后却各不相同。此类患者是否能得到更合适的治疗,是值得我们思考的问题。第八版 TNM 分期将肺癌转移分别定义为同侧胸膜转移或对侧肺转移的 M1a、单个远处器官单发转移的 M1b 及单个远处脏器多处转移或多个脏器转移的 M1c,有着极其重要的临床意义,预后好坏依次为 M1a 好于 M1b, M1b 好于 M1c<sup>[1]</sup>,本文就此做一综述。

## 一、肺癌的肺内转移(M1a)

第八版分期对于肺癌肺内转移沿用了 IASLC 第 7 版分期的定义,当主病灶被诊断为“肺癌”时,其余次要病灶若与主病灶的关系明确为转移,则根据次要病灶出现的部位依次命名为:同侧同一肺叶时为 T3,同侧不同肺叶时为 T4,对侧肺转移时诊断为 M1a<sup>[2]</sup>。Rami-Porta 等<sup>[3]</sup>对国际肺癌研究协会(The International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)第七版 TNM 分期的数据进行深入分析,结果发现 100 869 例非小细胞肺癌中具有详细分期资料可以定义为同一肺叶转移结节的

T3 期患者为 363 例,主病灶伴同侧不同肺叶转移结节的 T4 期患者为 180 例,主病灶伴对侧肺转移结节的 M1a 期患者为 146 例;其 5 年生存率分别为 28%、22% 和 2%。可见出现肺内转移的肺癌患者的生存情况为 T3 好于 T4,而 T4 好于 M1a。Zell 等<sup>[4]</sup>回顾性分析了美国 1999 年至 2003 年间“监测、流行病学与最终结果(Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER)”数据库中的 27 435 例非小细胞肺癌患者的生存情况,其中主病灶伴同侧同一肺叶转移结节的 T3 期患者为 633 例,中位生存期为 21 个月;主病灶伴同侧不同肺叶转移结节的 T4 期患者为 1 120 例,中位生存期为 12 个月;主病灶伴对侧肺转移结节的 M1a 期患者为 1 890 例,中位生存期为 7 个月。此研究的生存分析结果与 IASLC 的结果类似。值得一提的是来自 IASLC 和 SEER 的数据,不仅包括来源于外科治疗的结果,同时也包括了其他非外科治疗,如内科治疗和放疗等的的数据。若对此类患者在全身治疗的大背景下施以适当的、更积极的局部治疗,如手术治疗,其疗效又当如何是值得期待的问题。对此类患者的局部治疗是否存在治疗不足的可能也是需要进一步研究的课题。

## 二、肺内多发性结节诊断的挑战

随着低剂量螺旋 CT 筛查的应用及普及,肺部多发结节的检出率逐年升高,尤其是亚洲人群的检出率急剧升高<sup>[5]</sup>。对这类特殊人群如何做出个体化的治疗决策是摆在当今肺癌工作者面前的巨大挑战。肺部多发结节良恶性判定已属不易,若为恶性,相互间的关系是多原发癌抑或是互为转移就更加难以判定,从而对分期和治疗带来很大的困扰。

实际上,肺内多发性结节 TNM 分期的归属曾经有过许多次变化。第一版至第三版 TNM 分期将

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.03.02

基金项目:国家高技术研究发展计划(“863”计划,2015AA020403);北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(ZYLX201509);国家自然科学基金青年基金(81301748);高等学校博士学科点专项科研基金(20130001110108);北京市科技新星计划交叉合作课题(xxhz201405)教育部创新团队发展计划(IRT13003)

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院胸外科

通讯作者:陈克能,Email:chenkeneng@bjmu.edu.cn

肺内多发性结节均定义为 M1。但由于预后不同,1993 年的第四版分期重新将肺内多发性结节区别来看,即同肺叶转移时定为 T3,同侧不同肺叶转移时定为 T4。1997 年的第五版分期将同肺叶的多发恶性结节定义为 T4,不同肺叶(包括同侧和对侧)的多发恶性结节定义为 M1。至 2010 年第七版分期又回到了第四版分期时的定义并沿用至今。不难看出,肺内多发性结节是一类预后各不相同的特殊肺癌分期,其归属仍然有所争议,主要原因是很难非常清楚地区别。

鉴于上述原因,Detterbeck 等<sup>[6]</sup>领衔 IASLC 第八版 TNM 分期的专家就肺内多发性结节患者相关数据开展了系统全面的回顾,目的是判定肺内多发性结节之间的相互关系,建立多原发肺癌和肺内转移的诊断标准,指导临床进行 TNM 分期。对于肺内多发结节,第八版分期建议应根据临床影像学表现及病理学特征区分多原发肺癌和肺内转移。多原发肺癌临床诊断标准为穿刺活检显示不同病灶具有不同的组织学类型(如一处病灶为鳞癌,而另一处病灶为腺癌);临床相对诊断标准包括:影像学表现或代谢摄取不同、分子标志物类型(驱动基因突变)不同、生长速度不同(若新旧影像资料可获取并做对比)、无淋巴结转移或全身转移。多原发肺癌病理诊断标准包括组织学类型不同(如分别为鳞癌和腺癌)、组织学形态不同、鳞癌病灶为原位癌;病理相对诊断标准(需结合临床因素综合考虑)包括:分子标志物类型不同、无淋巴结转移或全身转移。肺内多发结节互为转移的临床诊断标准为比较基因组学杂交试验证实突变位点相同;临床相对诊断标准包括:影像学特征相同、生长速度相同(若新旧影像资料可获取并做对比)、明确有淋巴结转移或全身转移、分子标志物类型(驱动基因突变)相同。肺内多发结节互为转移的病理诊断标准为比较基因组学杂交试验证实突变位点相同;病理相对诊断标准(需结合临床因素综合考虑)包括:组织学形态相同、分子标志物类型相同、明确存在淋巴结转移或全身转移。此外,肺内次要病灶诊断为肿瘤结节(肺内转移)的临床标准包括:主病灶为典型实体性肺癌,次要病灶具有与主病灶相似的实体性特征或具有相同的组织学类型(无论病灶是否经穿刺活检,无论是否存在胸腔外转移,只需临床高度怀疑组织学相符即可)。但同时需符合以下 2 个条件:结节被除外多原发肺癌;结节非

多灶性的磨玻璃样或贴壁样肺癌(ground glass/lepidic,GG/L)或肺炎性肺癌(pneumonic-type of lung cancer)。肺内次要病灶诊断为肿瘤结节(肺内转移)的病理标准包括:次要病灶与主病灶具有相似的组织学特征,但同时需符合以下 2 个条件:结节被除外多原发肺癌,结节非多灶性的贴壁样为主型肺癌(lepidic predominant adenocarcinoma,LPA)、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma,MIA)及原位腺癌(adenocarcinoma *in situ*,AIS)。

肺部多发性结节性质诊断明确后,方可对其作出正确的 TNM 分期。对于肺内多发性结节为第二原发肺癌或多原发癌,分期时应对每个病灶分别作出独立的 T、N 及 M 分期;而若肺内多发结节为转移,按结节距主病灶的距离分类:两者位于同一肺叶者为 T3,同侧不同肺叶者为 T4,对侧肺转移者为 M1a,所有病灶共有同一 N 分期和 M 分期。

### 三、肺癌的寡转移(oligometastasis)(M1b)

1889 年英国外科医生 Stephen Paget<sup>[7]</sup>对乳腺癌患者尸体解剖的数据进行归纳分析后提出了转移的“种子与土壤学说”,即特定的肿瘤细胞(种子)倾向于转移到特定的组织器官(土壤),只有受纳器官具有理想的环境(土壤)时,肿瘤细胞(种子)才会定植生长,从而成功形成转移。“土壤与种子学说”是转移机制的经典学说,这一理论的精髓在近 200 年内得以逐渐丰满与发展,其重点的思想是脱落的肿瘤细胞只有在适当的器官找到合适的微环境才能够形成转移。这就如同非小细胞肺癌虽可转移至全身各个部位,但常见的转移部位为肝、脑、骨及肾上腺一样。

1995 年,Hellman 及 Weichselbaum<sup>[8]</sup>共同提出“寡转移”的概念,是指肿瘤转移生长条件尚未完全成熟时所导致的转移数量及部位均较局限的阶段,且能够稳定相当长的时间。此后,寡转移的概念不断演变。Pagani 等<sup>[9]</sup>将寡转移定义为局限于单一器官的孤立性或少数几个转移病灶。Weichselbaum 等<sup>[10]</sup>对寡转移理解为肿瘤转移能力有限,化疗有效时不会出现转移,寡转移灶可能来源于对化疗耐药的克隆。Trait 等<sup>[11]</sup>提出了诱导性寡转移的概念,即寡转移灶来源于全身化疗杀灭大部分微转移灶后存活的少数耐药性克隆或是化疗无法起效的部位。Niibe 等<sup>[12]</sup>提出寡复发的概念,即原发灶控制良好的情况下出现的局限性转移。此外,

Niibe 等<sup>[13]</sup>对寡转移的概念进一步延伸,将其分为同时性寡转移和异时性寡转移,前者是指原发灶确诊时就已经存在寡转移病灶,提示原发灶生物学侵袭性强;后者是指原发灶治疗后一段时间方才出现寡转移灶,但原发灶与转移灶出现的间隔时间尚无统一标准。Palma 等<sup>[14]</sup>提出寡进展的概念,即指转移灶全身化疗控制有效的情况下出现的少数病灶进展。纵观上述概念,我们可以看出,寡转移将“土壤与种子学说”理论引向深入,寡转移是指肿瘤侵袭性比较温和的一段时期,转移灶数目有限且转移器官具有特异性,是介于局限性原发灶与广泛性转移播散之间的一个过渡状态。有人认为寡转移来源于微转移,此时肿瘤细胞具有器官特异性,但尚无全身播散的能力。因此,寡转移概念强调肿瘤负荷的局限性和可控性,突显了治疗时机的重要性,决定了局部治疗的临床意义。

Gray 等<sup>[15]</sup>的研究纳入 66 例非小细胞肺癌伴有孤立性脑转移(脑转移灶个数局限为 1~4 个且临床评估可手术切除)的患者,其中 38 例行原发灶及转移灶切除,28 例行原发灶切除及转移灶放疗,结果显示中位生存期手术组为 26 个月,放疗组为 10 个月,差异具有显著性意义( $P=0.009$ );2 年生存率手术组为 54%,放疗组为 26%,差异同样具有显著性意义( $P=0.032$ )。因此,研究者认为非小细胞肺癌患者如果原发灶及脑部寡转移灶均可切除,若脑部有症状则应先行开颅切除脑转移灶,然后行肺切除术;若脑转移瘤散在多发导致手术无法全部切除则应行全脑放疗。Mercier 等<sup>[16]</sup>在 1989 年至 2006 年间共手术治疗 26 例非小细胞肺癌伴孤立性肾上腺转移的患者,其中 6 例为同时性肾上腺转移,20 例为异时性肾上腺转移。所有患者均行原发灶及转移灶完整性切除,总体 5 年生存率为 31%,10 年生存率达 21%。可见,非小细胞肺癌伴孤立性肾上腺转移行原发灶及转移灶完整切除后可获得较好的远期生存。事实上,Eberhardt 等<sup>[1]</sup>对 IASLC 第八版分期纳入的总数多达 10 万例中的 M 期患者的生存期进行分层分析,结果显示 1 025 例具有详细 M 分期信息的患者中局限于胸腔内转移者 324 例,中位生存期为 29 个月;单个远处器官单发转移者 225 例,中位生存期为 29 个月;单个远处脏器多处转移者或多个脏器转移者 476 例,中位生存期为 16 个月。可见单个远处器官单发转移的生存更接近于局

限于胸腔内转移即 M1a,但优于单个远处脏器多处转移者或多个脏器转移即 M1c。因而 IASLC 第八版分期建议将 M 期分为 3 种亚型,即规定 M1a 为局限于胸腔内,包括胸膜播散(恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节)以及对侧肺叶出现癌结节;M1b 为单个远处器官单发转移灶;M1c 为单个远处脏器多处转移或多个脏器转移。TNM 分期系统这次对 M 分期的修订强调了肺癌转移的寡转移状态,应该与多发转移状态区别对待,为包括手术治疗在内的局部治疗提供了理论依据。

#### 四、肺癌的多发远处转移(M1c)

IASLC 第八版分期将第七版分期中的 M1b 划分为 M1b 和 M1c, M1b 为单个远处器官单发转移灶,即指寡转移;M1c 为单个远处脏器多处转移或多个脏器转移,即多发远处转移。Schiller 等<sup>[17]</sup>报道肺癌多发远处转移患者的中位生存时间仅为 4 至 6 个月。He 等<sup>[18]</sup>将 326 例发生远处转移的非小细胞肺癌患者进一步细分为单发脏器转移且病灶数 $\leq 3$  个的患者与单发脏器转移但病灶数 $>3$  个或多发脏器转移的患者,其中前者 158 例,中位生存时间为 15 个月;后者 168 例,中位生存时间为 10 个月,两组生存差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。因此,该研究表明肺癌单个脏器多发转移或多发脏器转移预后最差。事实上,Eberhardt 等<sup>[1]</sup>对 IASLC 第八版分期中 1 025 例具有详细 M 分期的患者进行生存分析,结果显示 M1c 患者的中位生存期仅为 16 个月,远低于 M1a 和 M1b 的 29 个月,差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。可见 M 期患者中多发远处转移的肺癌患者预后最差。此外,该研究将 M1c 期进一步细分为单个脏器多发转移和多个脏器转移,其中前者 229 例,后者 247 例,两组患者中位生存期无差异( $P=0.38$ )。考虑到受样本量以及分期信息记录不全的影响,研究者建议在后续的肺癌数据库中扩大样本量并应该详细记录转移灶的数目、每个转移灶的最大直径以及转移器官的数目。这样以后的分期中可将 M1c 进一步划分亚分类并进行生存分析,从而更加准确地预测预后。

综上不难看出,IV 期肺癌是一大类转归及预后异质性非常强的肿瘤。IV 期肺癌的诊断及治疗需要在多学科框架下进行个体化设计,或可更进一步提高远期疗效。

## 参 考 文 献

- 1 Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(11): 1515-1522.
- 2 Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8): 706-714.
- 3 Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(11): 1618-1624.
- 4 Zell JA, Ou SHI, Ziogas A, et al. Survival improvements for advanced stage nonbronchioloalveolar carcinoma-type nonsmall cell lung cancer cases with ipsilateral intrapulmonary nodules [J]. Cancer, 2008, 112(1): 136-143.
- 5 Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7): 990-1003.
- 6 Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(5): 639-650.
- 7 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889[J]. Cancer Metastasis Rev, 1989, 8(2): 98-101.
- 8 Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(1): 8-10.
- 9 Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?[J] J Natl Cancer Inst, 2010, 102(7): 456-463.
- 10 Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(6): 378-382.
- 11 Tait CR, Waterworth A, Loncaster J, et al. The oligometastatic state in breast cancer: hypothesis or reality[J]. Breast, 2005, 14(2): 87-93.
- 12 Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(2): 107-111.
- 13 Niibe Y, Chang JY. Novel insights of oligometastases and oligo-recurrence and review of the literature[J]. Pulm Med, 2012, 2012: 261096.
- 14 Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state-separating truth from wishful thinking[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(9): 549-557.
- 15 Gray PJ, Mak RH, Yeap BY, et al. Aggressive therapy for patients with non-small cell lung carcinoma and synchronous brain-only oligometastatic disease is associated with long-term survival[J]. Lung Cancer, 2014, 85(2): 239-244.
- 16 Mercier O, Fadel E, Mussot S, et al. [Is surgery required for patients with isolated adrenal metastasis of non-small cell lung carcinoma?][J] Presse Med, 2007, 36(12 Pt 1): 1743-1752.
- 17 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.
- 18 He YY, Zhang XC, Yang JJ, et al. Prognostic significance of genotype and number of metastatic sites in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(6): 441-447.

(收稿日期:2016-07-20)

(本文编辑:周珠凤)

陈克能.从第八版 UICC/AJCC 的 TNM 分期看 IV 期肺癌的异质性[J/CD].中华胸部外科电子杂志,2016,3(3):134-137.