

·综述 General review·

骨与软组织肉瘤肺转移的治疗进展

陈超, 范卫君

【摘要】 肺是骨与软组织肉瘤最常见的转移部位,是导致其死亡的主要原因。早期、积极并综合的干预,可以有效地延长肺转移瘤患者的生存期。目前手术切除及化疗是肉瘤肺转移的主要治疗手段,但存在其局限性。肺转移瘤的局部治疗,包括局部消融、立体定向放疗、放射性粒子植入术等取得了良好的治疗效果。肺转移瘤的局部消融治疗效果已经不亚于外科手术切除。本文对近年来骨与软组织肉瘤肺转移的治疗进展作一综述,并希望借此促进多学科诊治团队对肉瘤肺转移瘤的认知,推广局部消融治疗在肺转移瘤中的应用,也为更多患者带来获益。

【关键词】 骨与软组织肉瘤肺转移; 外科切除; 局部消融

中图分类号:R445 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-05-0499-05

Recent progress in the treatment of lung metastases from bone and soft tissue sarcomas CHEN Chao, FAN Weijun. The Second Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong Province 250033, China
Corresponding author: FAN Weijun, E-mail: fanweijun1964@126.com

【Abstract】 Lung is the most common metastatic site of bone and soft tissue sarcomas, and pulmonary metastasis is the main cause of death. Early, active and comprehensive intervention can effectively prolong the survival time of patients with pulmonary metastases. At present, surgical resection and chemotherapy are the main treatment methods for pulmonary metastases of sarcoma, however, these methods have limitations therapeutic indications. A lot of local treatments of lung metastases, including local ablation, stereotactic directional radiotherapy, radioactive seed implantation, etc. have already achieved good results in clinical practice. Local ablation therapy of lung metastases is no less effective than surgical resection. This article aims to make a comprehensive review about the recent advances in the treatment of pulmonary metastases from osteosarcomas and soft tissue sarcomas. Furthermore, the authors hope to promote the understanding of multi-disciplinary diagnosis and treatment team on pulmonary metastases of sarcomas and to popularize the application of local ablation in pulmonary metastases so as to bring benefits for more patients. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 499-503)

【Key words】 pulmonary metastasis from bone and soft tissue sarcoma; surgical resection; local ablation

骨与软组织肉瘤是一组来源于间叶组织(包括骨骼、肌肉、脂肪、血管及纤维结缔组织)的恶性肿瘤,大约 50%肉瘤患者在疾病过程中会发生远处转移^[1]。肺是骨与软组织肉瘤最常见的转移部位^[2],30%~40%骨与软组织肉瘤患者存在肺部转移,这也是导致其死亡的主要原因^[3]。研究显示早期、积极的综合干预肺转移瘤,可以有效地延长骨与软组织

肉瘤患者的生存期^[4]。针对肺转移瘤的肺部分切除术,是目前治疗骨与软组织肉瘤肺转移的治疗标准^[5-7]。但是随着随访时间的延长,仍有 40%左右接受肺部手术的患者出现了肺部肿瘤的复发^[8]。化疗作为手术后预防和控制肺部转移的重要手段,同样存在不耐受或失败等情况。近年来,肺转移瘤的局部治疗,如消融治疗、立体定向放射治疗(SBRT)、放射性粒子植入术等都取得了良好的疗效。本文旨在回顾和总结骨与软组织肉瘤肺转移的不同临床治疗策略和预后,充分认识到局部消融治疗在肺转移瘤治疗中的优越性,推广其在临床中的应用。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.05.021

作者单位: 250033 济南 山东大学第二医院(陈超);中山大学肿瘤防治中心、华南肿瘤学国家重点实验室(范卫君)

通信作者: 范卫君 E-mail: fanweijun1964@126.com

1 外科手术切除

目前肺转移瘤切除术是骨与软组织肉瘤肺部转移的标准治疗手段^[5-7]。研究显示手术不仅能够延长肺转移患者的总生存期,也能够延长其无疾病生存期^[9]。肺转移的手术切除需要掌握严格的适应证^[10],包括:①原发肿瘤已彻底切除或可以控制,无局部复发迹象;②未发现肺以外的其他部位转移;③完全切除肺转移瘤的可能性较高,又能保留患者足够的肺功能;④没有其他更好的治疗办法。目前肺转移瘤的手术切除方式包括开胸手术或胸腔镜手术^[10]。尽管肺转移瘤的体积往往较小,但在肺转移瘤的手术方式上,多数学者认为开胸手术仍然是主要的选择;因为胸腔镜手术无法对肺部进行触诊,无法对肺叶作彻底探查,有可能遗漏 CT 无法发现的肺转移瘤^[11]。胸腔镜手术是目前诊断和治疗肺部结节的常用方式;其创伤小、疼痛轻、恢复快、同时避免开胸手术带来的创伤等优点,因此也有学者利用胸腔镜切除肺转移灶^[12]。虽然目前手术方式的选择还存在争议,但是影响肉瘤肺转移手术患者的重要生存因素是能否完整切除所有的转移瘤,而非具体的手术方式。

完整的肺转移病灶切除是提高肺转移瘤患者的有效预后因素^[13]。Kim 等^[14]分析了 89 例接受了肉瘤肺转移切除术患者的治疗经验,发现肿瘤的完全切除、较少转移瘤数目、可接受的多次切除、单侧转移是预后良好的重要因素。Suzuki 等^[15]报道对于可切除治疗的骨肉瘤肺转移患者,手术治疗能够提高其生存率。Mori 等^[4]报道了手术切除 59 例骨肉瘤肺转移灶患者的 5 年生存率为 32%,而未完全切除转移病灶患者的 2.5 年生存率仅为 4%和 0%。Bacci 等^[16]报道了 162 例患者中有 100 例患者同时接受了骨肿瘤和肺转移瘤的手术,总的 5 年无瘤生存期 (DFS) 达到 18.9%。而其中 91 例完全切除的患者中 5 年的 DFS 达到了 27.4%,非完全切除患者的 DFS 则为 0。

2 化疗

传统的骨与软组织肉瘤的化疗,包括单一或联合用药方案,或者大剂量化疗方案等。传统药物包括蒽环类的阿霉素及表阿霉素、氮烯咪胺、异环磷酰胺等。一旦患者出现肺转移,往往提示预后不良,需要改变既往的化疗方案,化疗方案的改变包括上述药物的剂量加大和采取二线化疗方案。针对骨与软组织肉瘤的肺转移目前的研究主要集中于二线

化疗方案的研究,但是因其分型众多,目前尚缺乏广泛认可的二线化疗药物。目前主要研究为多西他赛、紫杉醇和吉西他滨^[17-18]。对于合并肺转移或其他部位转移的骨与软组织肉瘤患者,虽然联合多种的治疗手段,但其平均生存期仅为 8~12 个月,预后较差^[19]。化疗能减少局部复发及新转移瘤的出现,并且新辅助化疗 (neoadjuvant) 能减少转移瘤的数目和体积并争取外科手术的时机^[20];但其仍无法取代外科手术切除在骨与软组织肉瘤肺转移中的地位。

3 肿瘤消融治疗

外科手术切除是骨与软组织肉瘤肺转移的重要手段,但是我们需要充分认识到外科手术切除的局限性:其适应证严格,仅有 25%~30% 患者适合手术切除^[5,21];同时需要完整的手术切除才能达到好的预期疗效^[14];有高达 40%~80% 术后复发率^[22],尽管可以考虑再次手术,但并不是所有患者都可以耐受再次手术带来的创伤;这些因素严重影响了其在临床工作中的应用。因此,我们迫切需要寻找新的、可以替代外科手术切除而又能取得良好疗效的治疗方法。

Nakamura 等^[23]利用射频消融 (RFA) 治疗骨肉瘤患者的肺转移灶,其 1 年、3 年生存率可达 88.9% 和 59%;Palussiere 等^[24]利用 RFA 治疗 29 例肉瘤肺转移患者的 47 处肺转移瘤灶,随访 28~72 个月,其 1 年、3 年生存率分别为 92.2% 和 65.2%, 平均 DFS 可达 7 个月。Koelblinger 等^[25]利用 RFA 治疗 22 例肉瘤肺转移患者的 55 处肺转移瘤灶, 随访 8~63 个月,局部控制率可高达 94.5% (52/55), 2 年及 3 年生存率分别为 94% 和 85%。Sato 等^[26]回顾性分析应用 RFA 治疗 46 例肉瘤肺转移患者的 144 处肺转移瘤灶,其 1 年、2 年及 3 年生存率分别为 80.6%、70.1% 和 47.1%,截止其研究结束,仍有 28 例患者存活。

上述研究结果显示,肉瘤肺转移的局部消融治疗,不仅可以取得很高的局部控制率,还可以明显延长患者生存期。

针对肉瘤肺转移的局部消融治疗,目前研究显示影响生存期的主要因素是能否做到肺转移瘤的完全消融^[23];这与肺转移瘤的直径密切相关,对于直径 < 2 cm 的病灶,肿瘤局部控制率可高达 90% 以上^[27];提示在肺转移肿瘤的直径小的情况下,其治疗效果更佳。

局部消融治疗肺转移瘤安全、可行,并发症发生率在 9.8%~22.6%^[28-31];主要表现为气胸,但积极

的临床处理后,可得到有效的治疗和控制。

针对消融后局部进展或新发的肺转移病灶,可以考虑再次消融治疗^[32],仍然能够取得好的疗效。

充气的肺具有低电导率及低热传导性等特点,限制了射频能量的有效性;相反,较低的介电常数和电导率使微波的穿透深度增加^[33];因此,与 RFA 相比,微波消融(MWA)在肺的消融范围要大^[34],更具有优势。目前 MWA 已经在直肠癌、肝癌、肾癌及食管癌等多种肺转移瘤中广泛应用^[35],治疗效果确切。但目前针对肉瘤肺转移,MWA 治疗方式报道相对较少,但已有报道^[35],并取得了良好的疗效。相信在骨与软组织肉瘤肺转移的治疗中,MWA 仍然能够发挥其独特的优势,让更多的患者获益。

对于肉瘤肺转移瘤患者,局部消融是一种有效的治疗手段,可以有效地控制局部肿瘤并提高患者的生存期。与外科手术相比,局部消融的治疗效果确切、可操作性强、创伤小、重复性强,将来可作为肉瘤肺转移的主要治疗手段。

4 放射治疗

放疗是肺癌或肺转移瘤的重要治疗方式。由于对放射治疗的不敏感,局部放疗在肉瘤肺转移中的应用有限。但部分学者应用局部放疗治疗肉瘤肺转移,取得一定的效果,尤其是 SBRT 的应用。SBRT 是将高能射线聚焦于体内某一靶区,使病灶组织受到高剂量照射,周围正常组织受量减少,从而获得较高的疗效^[36]。

Dhakal 等^[37]进行的临床观察中发现经 SBRT 治疗的肉瘤肺转移患者,其 3 年局部控制率可高达 82%;同时接受 SBRT 治疗患者的平均生存期为 2.1 年,远高于未接受 SBRT 治疗的肉瘤肺转移患者的 0.6 年。Navarria 等^[38]利用 SBRT 技术治疗 28 例软组织肉瘤肺转移患者,共治疗 51 处肺转移病灶,中位随访时间为 21 个月(2~80 个月),其中位生存期为 27.8 个月,2 年和 5 年生存率分别为 55.7%和 43.3%。Baumann 等^[39]的临床工作也证实,SBRT 不仅可以延长肉瘤肺转移患者的生存期,同时也可以得到局部较高的控制率;其研究结果显示 1 年和 2 年局部控制率分别为 94%和 86%,而总生存率分别为 76%和 43%。Soyfer 等^[40]对 22 例肉瘤肺转移患者的 53 处肺转移灶进行 SBRT 治疗,在随访的 95 个月中,经 SBRT 治疗的肺转移灶未出现 1 例局部进展,其 5 年生存率更是高达 62%。

SBRT 治疗过程中患者耐受良好,并未发现严

重的不良反应和并发症,绝大部分为 1、2 级的不良反应。仅需要对症处理,并未对患者的生活质量造成严重影响。Baumann 等^[39]的临床研究中,30 例患者接受 SBRT 治疗,未发现急性或亚急性放射性肺损伤病例,仅有 2 例患者出现不能明确病因 2 级的胸壁疼痛。

SBRT 治疗效果确切,耐受性好,可以作为肉瘤肺转移患者的一种重要治疗手段。

¹²⁵I 粒子植入治疗实体肿瘤的原理是将粒子种植在瘤灶内,其持续释放低能 γ 射线,不断地消耗肿瘤干细胞而使肿瘤细胞死亡。研究证实其通过经皮穿刺植入 ¹²⁵I 粒子通过高剂量率放射性核素治疗肺部肿瘤安全有效,无严重不良反应^[41];同时周围正常组织受照射剂量低,虽可能种植周围肺组织会出现小面积的纤维化,但不影响正常的肺功能^[42]。Huo 等^[43]应用放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗 50 例肺转移瘤患者,原发肿瘤分别为结直肠癌、恶性纤维组织细胞瘤、肉瘤、肾癌及其他肿瘤(22/50),完全缓解率为 10%,部分缓解率为 36%;平均随访 41.5 个月(7~74 个月),患者中位生存期为 42.1 个月,1 年、3 年、5 年生存率分别为 88.0%、58.0%和 26.7%。所有患者耐受良好,未出现严重的并发症。同时,在该研究中进一步分析影响肺转移瘤患者的预后因素,发现肺转移瘤瘤体直径是主要的影响因素,直径 < 3 cm 患者中位生存期为 60 个月,要明显优于直径 > 3 cm 的肺转移瘤患者(32 个月, $P=0.001$);而不同来源的原发肿瘤,肺转移瘤患者的预后没有统计学差异。¹²⁵I 粒子植入治疗技术可以有效地控制局部肺转移灶并且延长患者的生存期,但其能否作为肉瘤肺转移的一种有效治疗手段,还需要进一步的临床研究。

随着诊断技术的提高,骨与软组织肉瘤肺转移检出率逐年升高。肺转移瘤的治疗需要多学科协作,针对个体制定缜密周全的治疗方案。目前手术切除及化疗仍是主流的治疗手段,但是存在其治疗的局限性。局部消融、SBRT、放射性粒子植入术等治疗手段在骨与软组织肉瘤肺转移的治疗中,取得了良好的治疗效果,甚至不亚于手术切除及化疗。尤其是局部消融治疗,其治疗效果确切、可操作性强、创伤小、重复性强,将来可作为肉瘤肺转移的主要治疗手段,值得在临床应用中进一步推广。

[参考文献]

- [1] Falk AT, Moureau-Zabotto L, Ouali M, et al. Effect on survival

- of local ablative treatment of metastases from sarcomas: a study of the French sarcoma group[J]. *Clin Oncol*, 2015, 27: 48-55.
- [2] Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma[J]. *Ann Surg*, 1993, 218: 705-712.
- [3] Snyder CL, Saltzman DA, Ferrell KL, et al. A new approach to the resection of pulmonary osteosarcoma metastases; results of aggressive metastasectomy[J]. *Chir Organi Mov*, 1990, 75: 265-269.
- [4] Mori K, Ando K, Heymann D. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine: a safe and effective agent against osteosarcoma pulmonary metastases[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8: 151-159.
- [5] Smith R, Pak Y, Kraybill W, et al. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy[J]. *EJSO*, 2009, 35: 356-361.
- [6] Treasure T, Macbeth F. Doubt about effectiveness of lung metastasectomy for sarcoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149: 93-94.
- [7] Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data[J]. *BMJ Open*, 2012, 2: e001736.
- [8] Roth JA, Putnam JB, JR, et al. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients[J]. *Cancer*, 1985, 55: 1361-1366.
- [9] Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma[J]. *J Pediatr Surg*, 2006, 41: 194-199.
- [10] Patrini D, Panagiotopoulos N, Lawrence DA. Surgical management of lung metastases[J]. *Br J Hosp Med*, 2017, 78: 192-198.
- [11] Castagnetti M, Delarue A, Gentet JC. Optimizing the surgical management of lung nodules in children with osteosarcoma: thoracoscopy for biopsies, thoracotomy for resections[J]. *Surg Endosc*, 2004, 18: 1668-1671.
- [12] Gossot D, Radu C, Girard P, et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach?[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87: 238-243.
- [13] Park JS, Kim HK, Choi YS, et al. Outcomes after repeated resection for recurrent pulmonary metastases from colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21: 1285-1289.
- [14] Kim S, Ott HC, Wright CD, et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92: 1780-1786.
- [15] Suzuki M, Iwata T, Ando S, et al. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2006, 47: 603-608.
- [16] Bacci G, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98: 415-420.
- [17] Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study [J]. *Oncologist*, 2012, 17: 1213-1220.
- [18] Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 2824-2831.
- [19] Tascilar M, Loos WJ, Seynaeve C, et al. The pharmacologic basis of ifosfamide use in adult patients with advanced soft tissue sarcomas[J]. *Oncologist*, 2007, 12: 1351-1360.
- [20] Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37: 1096-1103.
- [21] Blackmon SH, Shah N, Roth JA, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88: 877-885.
- [22] Olivier T, Pop D, Chouiter Djebaili AC, et al. Treating metastatic sarcomas locally: a paradox, a rationale, an evidence?[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 95: 62-77.
- [23] Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, et al. Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas[J]. *Cancer*, 2009, 115: 3774-3781.
- [24] Palussiere J, Italiano A, Descat E, et al. Sarcoma lung metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: results from 29 patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 3771-3777.
- [25] Koelblinger C, Strauss S, Gillams A. Outcome after radiofrequency ablation of sarcoma lung metastases [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37: 147-153.
- [26] Sato T, Iguchi T, Hiraki T, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary metastases from sarcoma: single-center retrospective evaluation of 46 patients[J]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35: 61-67.
- [27] de Baere T. Lung tumor radiofrequency ablation: where do we stand? [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34: 241-251.
- [28] Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study) [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 621-628.
- [29] Simon CJ, Dupuy DE, Dipetrillo TA, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients [J]. *Radiology*, 2007, 243: 268-275.
- [30] Sano Y, Kanazawa S, Gobara H, et al. Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies: a large single-center experience[J]. *Cancer*, 2007, 109: 1397-1405.
- [31] Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197: W576-W580.

- [32] Hiraki T, Mimura H, Gobara H, et al. Repeat radiofrequency ablation for local progression of lung tumors: does it have a role in local tumor control? [J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19: 706-711.
- [33] Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation: what should you use and why? [J]. Radiographics, 2014, 34: 1344-1362.
- [34] Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, et al. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model [J]. Radiology, 2009, 251: 705-711.
- [35] Qi H, Fan W. Value of ablation therapy in the treatment of lung metastases [J]. Thorac Cancer, 2018, 9: 199-207.
- [36] Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lung oligometastatic patients: role of local treatments [J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 91.
- [37] Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78: S614.
- [38] Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma [J]. Eur J Cancer, 2015, 51: 668-674.
- [39] Baumann BC, Nagda SN, Kolker JD, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: a potential alternative to resection [J]. J Surg Oncol, 2016, 114: 65-69.
- [40] Soyfer V, Corn BW, Shtraus N, et al. Single-institution experience of SBRT for lung metastases in sarcoma patients [J]. Am J Clin Oncol, 2017, 40: 83-85.
- [41] Imamura F, Chatani M, Nakayama T, et al. Percutaneous brachytherapy for small-sized non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 1999, 24: 169-174.
- [42] Johnson M, Colonias A, Parda D, et al. Dosimetric and technical aspects of intraoperative ^{125}I brachytherapy for stage I non-small cell lung cancer [J]. Med Phys, 2006, 33: 2089-2090.
- [43] Huo X, Huo B, Wang H, et al. Percutaneous computed tomography-guided permanent ^{125}I implantation as therapy for pulmonary metastasis [J]. J Contemp Brachytherapy, 2018, 10: 132-141.

(收稿日期:2018-07-17)

(本文编辑:俞瑞纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告