

·国内论著·

后腹腔镜肾上腺切除术治疗非小细胞肺癌孤立性肾上腺转移的疗效分析

赵钦欣, 杨飞亚, 邢念增*

(国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 泌尿外科, 北京 100021)

摘要: **目的** 探讨腹腔镜肾上腺切除术治疗非小细胞肺癌合并孤立性肾上腺转移的可行性, 并评价其治疗效果和预后情况。**方法** 回顾性分析2010年1月至2020年12月中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科收治的28例接受腹腔镜肾上腺切除术的非小细胞肺癌孤立性肾上腺转移患者的临床基本资料、手术资料和术后病理以及预后相关指标的资料。**结果** 28例患者均顺利完成腹腔镜肾上腺切除术, 无中转开腹手术。肺癌术后出现同侧肾上腺转移患者14例, 对侧肾上腺转移患者14例。明确肺癌诊断并且同时发现孤立性肾上腺转移患者7例, 异时性肾上腺转移 (metachronous adrenal metastasis, MAM) 患者21例。肾上腺转移瘤的最大径平均为 (2.90 ± 1.14) cm, 平均手术时间为 (68.71 ± 13.24) min, 术中出血均为微量, 无术中输血, 术后切缘均为阴性, 术后病理证实均为肺来源的肾上腺转移瘤。术后无局部复发, 系统性复发脑转移2例、腹膜后转移1例、骨转移1例。胸腔镜肺叶切除术后到发现肾上腺转移的中位时间为10.5 (0~96) 个月。中位随访时间为23.0 (4~98) 个月。生存分析结果表明, MAM的患者生存时间明显大于同时性肾上腺转移 (synchronous adrenal metastasis, SAM) 转移患者, 差异有统计学意义 ($P=0.023$); 肺癌原发灶合并淋巴结转移阳性的肾上腺转移患者生存时间明显短于无淋巴结转移的肾上腺转移患者, 差异有统计学意义 ($P=0.002$); 而同侧与对侧肾上腺转移的患者术后生存时间差异无统计学意义 ($P=0.739$)。**结论** 腹腔镜肾上腺切除术在治疗非小细胞肺癌孤立性肾上腺转移是安全、可行的, 而且非小细胞肺癌无淋巴结转移的孤立性肾上腺转移患者可以获得长期生存获益, MAM的患者预后好于SAM的患者。

关键词: 孤立性肾上腺转移; 肾上腺切除; 腹腔镜; 非小细胞肺癌

中图分类号: R699.3

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2021)03-0041-05

Efficacy of Adrenalectomy for Isolated Metastatic Adrenal Carcinoma from Non-small Cell Lung Cancer

Zhao Qinxin, Yang Feiya, Xing Nianzeng*

(Department of Urology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China)

Abstract: Objective To explore the feasibility of laparoscopic adrenalectomy in the treatment of non-small cell lung cancer with solitary adrenal metastasis, and to evaluate its therapeutic effect and prognosis.

Methods A retrospective analysis of clinical data, surgical data, postoperative pathological data and prognostic indicators about 28 cases of laparoscopic adrenalectomy for non-small cell lung cancer with solitary adrenal metastasis in the Department of Urology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences from January 2010 to December 2020. **Results** Laparoscopic adrenalectomy was successfully performed in all 28 patients without conversion to open surgery. There were 14 cases of non-small cell lung cancer complicated with ipsilateral adrenal metastasis (IAM) and 14 cases of contralateral adrenal metastasis (CAM). Synchronous adrenal metastasis (SAM) was found in 7 cases and metachronous adrenal metastasis (MAM) in 21 cases. The average length and diameter of adrenal metastases

基金项目: 首都科技领军人才项目 (项目编号: Z181100006318007); 北京市优秀人才培养青年骨干个人项目资助 (项目编号: 2018000032600G393)

※通信作者: 邢念增, E-mail: xingnianzeng@126.com

was (2.90±1.14) cm, and the average operation time was (68.71±13.24) min. There was no intraoperative blood transfusion, and the postoperative surgical resection margins was negative. Postoperative pathology confirmed all adrenal metastases from small cell lung cancer. There was no local recurrence after adrenalectomy, there were 2 cases of brain metastasis, 1 case of retroperitoneal metastasis and 1 case of bone metastasis in systemic recurrence. The median time from lung cancer operation to adrenal metastasis was 10.5 (0~96) months. The median follow-up time was 23.0 (4~98) months. Prognostic survival analysis showed that the survival time of patients with MAM was significantly longer than that of patients with SAM ($P=0.023$), and the survival time of patients with adrenal metastasis with positive lymph node metastasis of lung cancer was significantly shorter than that of patients with adrenal metastasis without lymph node metastasis ($P=0.002$). There was no significant difference between the location of adrenal metastases (ipsilateral or contralateral to the primary focus) in the postoperative survival time of the patients ($P=0.739$). **Conclusion** Laparoscopic adrenalectomy is safe and feasible in the treatment of non-small cell lung cancer with isolated adrenal metastasis, and patients without lymph node metastasis can gain long-term survival benefits after adrenalectomy, and the prognosis of MAM patients is better than that of SAM patients.

Keywords: Solitary adrenal metastasis; Adrenalectomy; Laparoscopy; Non-small cell lung cancer

肾上腺是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)常见转移部位之一,肾上腺转移常同时伴有其他脏器转移,治疗多以化疗、放疗等非保守治疗为主,并且预后很差。而NSCLC并发孤立性肾上腺转移发生率很低,文献报道为1%~6%^[1],对该类患者是采取保守治疗还是以外科手术为主的治疗至今尚无明确的结论。本研究回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科收治的28例腹腔镜肾上腺切除术的NSCLC孤立性肾上腺转移患者的临床资料及预后相关指标的资料,评价其治疗的可行性、疗效和预后情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2010年1月至2020年12月中国医学科学院肿瘤医院行腹腔镜肾上腺切除术的NSCLC孤立性肾上腺转移的28例患者的临床资料。包括性别、年龄、原肺癌灶的手术方式、术后病理、病理分期、肾上腺转移瘤的大小、同时性肾上腺转移(synchronous adrenal metastasis, SAM)和异时性肾上腺转移(metachronous adrenal metastasis, MAM),肺部原发病灶同侧肾上腺转移(ipsilateral adrenal metastasis, IAM)和肺部原发病灶对侧肾上腺转移(contralateral adrenal metastasis, CAM)的情况,手术时间和术后病理情况。本研究28例患者肺部原发肿瘤均已行胸腔镜下肺叶切除治疗,术后病理学确诊为肺癌。28例患者NSCLC孤立性肾上腺转移均通过影像学(CT、MRI)检查,并且除肺部原发病灶及肾上腺外无其他部位转移证

据。本研究得到中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会的批准和患者的知情同意。

1.2 手术方法与随访 所有病例肾上腺转移灶的手术方法均采用后腹腔镜肾上腺切除术。随访时间从发现孤立性肾上腺转移瘤、手术切除至患者死亡或未次随访的时间为止,综合使用电话、查阅住院病历及门诊影像资料等随访方法获得患者恢复及转归的情况。肾上腺转移瘤在原发病灶确诊6个月内被诊断者定义为SAM,超过6个月者定义为MAM^[2]。生存期是肾上腺手术后至死亡或最后一次随访的时间。

1.3 统计学分析 采用SPSS 26.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) 统计分析软件,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的资料以中位数(四分位数)表示;计数资料以率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。使用Kaplan Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验分析生存情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

28例手术切除肾上腺转移瘤患者的临床资料见表1。患者均在腹腔镜下顺利完成肾上腺切除术,无中转开腹手术。其中,男22例,女6例;年龄(64.0±8.0)岁;原发灶肺癌的手术方式均为胸腔镜下肺叶切除术。原发灶肺癌的术后病理类型中,腺癌20例、鳞癌4例、肉瘤样癌2例、大细胞神经内分泌癌1例、腺鳞癌1例。原发灶肺癌的术后病理分期中,T1N0M0 5例、T2N0M0 6例、T2N1M0 1例、

T2N2M0 5例、T3N0M0 9例、T3N1M0 1例、术后病理分期不详1例。NSCLC术后出现IAM 14例, CAM 14例。NSCLC合并SAM 7例, 合并MAM 21例。肾上腺转移瘤的最大径平均为(2.90±1.14) cm, 平均手术时间为(68.71±13.24) min, 术中出血均为微量, 无术中输血, 术后切缘均为阴性, 术后病理证实均为肺来源的肾上腺转移瘤。胸腔镜下肺叶切除术后到发现肾上腺转移的中位时间为10.5(0~96)个月。中位随访时间是23.0(4~98)个月。肾上腺术

后无局部复发, 脑转移2例、腹膜后转移1例、骨转移1例。生存分析结果表明, MAM的患者生存时间明显长于SAM患者, 差异有统计学意义($P=0.023$), 见图1; 肺癌原发灶合并淋巴结转移阳性的肾上腺转移患者生存时间明显短于无淋巴结转移的肾上腺转移患者, 差异有统计学意义($P=0.002$), 见图2; IAM和CAM患者术后生存时间差异无统计学意义($P=0.739$), 见图3。

表1 28例手术切除肾上腺转移瘤患者的临床资料

病例号	性别	年龄(岁)	同侧/对侧	同时/异时	肺术后到肾上腺转移时间(月)	转移瘤大小(cm)	手术时间(min)	复发/转移	随访时间(月)	生存情况
1	女	71	同侧	异	8	4.0×3.0	53	无	74	死亡
2	男	73	同侧	异	28	4.5×3.4	108	无	98	死亡
3	男	58	对侧	异	9	2.1×2.0	70	无	76	死亡
4	男	69	同侧	异	14	1.5×1.4	68	无	72	死亡
5	男	81	对侧	异	48	3.9×3.0	80	无	24	死亡
6	男	71	同侧	同	4	4.2×2.6	85	无	18	死亡
7	男	65	同侧	异	11	3.4×2.6	75	无	64	生存
8	男	65	同侧	异	18	1.5×1.3	53	无	28	死亡
9	男	63	对侧	异	60	1.9×1.2	86	无	12	生存
10	女	49	同侧	同	2	4.3×2.4	75	脑转移	24	死亡
11	男	54	对侧	同	5	2.2×1.8	70	无	34	死亡
12	女	73	同侧	异	24	1.3×1.0	70	无	21	生存
13	男	61	同侧	异	24	1.5×1.4	75	无	17	生存
14	男	43	对侧	异	7	3.5×1.5	65	无	38	生存
15	男	57	对侧	异	42	1.7×1.0	55	无	4	生存
16	女	61	同侧	异	10	3.3×2.2	67	骨转移	14	死亡
17	男	65	对侧	异	8	2.4×1.7	68	无	31	生存
18	男	58	对侧	同	6	3.2×2.6	80	腹膜后转移	20	生存
19	男	65	对侧	同	6	2.6×2.2	60	无	32	死亡
20	男	72	同侧	同	5	2.6×1.9	69	无	22	生存
21	女	58	对侧	异	28	2.0×1.8	82	脑转移	3	生存
22	男	63	对侧	异	10	3.0×2.4	79	无	17	生存
23	男	67	同侧	异	8	2.3×1.7	58	无	28	生存
24	女	64	对侧	异	44	3.8×3.0	65	无	38	生存
25	男	59	对侧	同	0	5.2×3.6	50	无	10	生存
26	男	67	同侧	异	18	2.0×1.5	45	无	7	生存
27	男	77	对侧	异	36	5.4×2.9	60	无	7	生存
28	男	64	同侧	异	96	2.0×1.3	53	无	5	生存

3 讨论

根据2020年全球癌症统计数据显示, 肺癌的发病率和病死率均位居全球首位^[3]。根据2015年中国恶性肿瘤流行情况分析, 发病率和病死率位于首位的也是肺癌^[4]。肾上腺是肺癌最常见的转移部位之一,

文献报道其转移率为1.38%~35.00%^[5], 国外有报告尸检肾上腺转移发生率为25%~45%^[6]。

肾上腺转移瘤常在原发肿瘤诊治过程中或治疗后随访时检查发现, 多无明显的临床症状, 主要原因是肺为非内分泌器官, 没有分泌激素作用于全身, 不会对全身产生影响^[7-8]。肾上腺转移的途径可分为

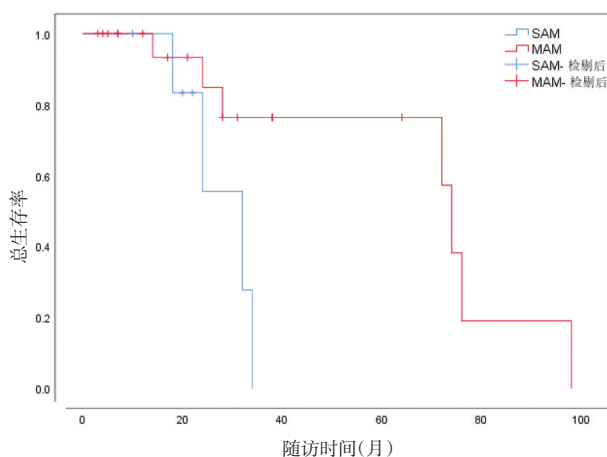


图1 肺癌原发灶合并MAM与SAM患者总生存期的Kaplan-Meier生存曲线

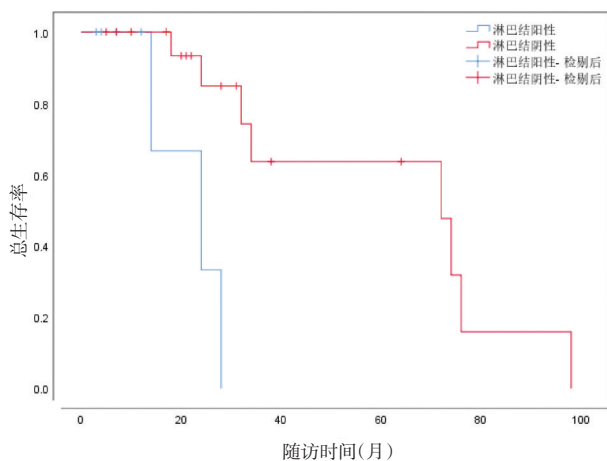


图2 肺癌原发灶合并淋巴结转移阳性与阴性患者总生存期的Kaplan-Meier生存曲线

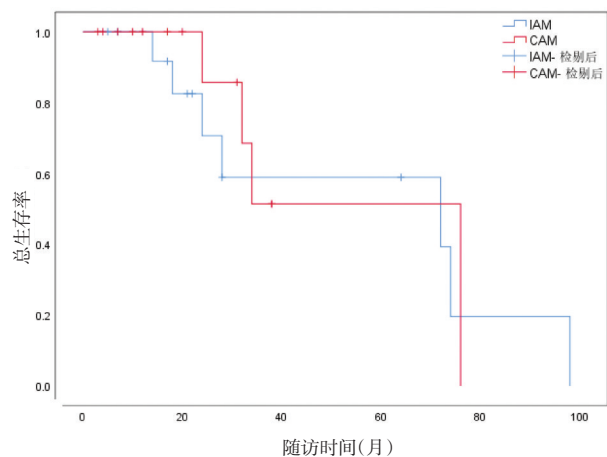


图3 肺癌原发灶合并IAM与CAM患者总生存期的Kaplan-Meier生存曲线

淋巴转移和血行转移,对侧肾上腺转移主要见于血行转移^[9]。NSCLC孤立性肾上腺转移诊断方法有B超、CT、MRI、PET-CT、穿刺活检等。B超常作为初筛检查,对于小的肾上腺转移瘤很难诊断出其病变性质;CT是目前诊断NSCLC孤立性肾上腺转移最常用的一种方法;MRI对肾上腺肿瘤的定位和

确定其侵犯范围有优越性;PET-CT由于费用比较昂贵,不作为首选的诊断;穿刺活检是诊断NSCLC孤立性肾上腺转移最为准确的方法。但是由于是有创检查,所以在临床上的应用比较局限^[10]。

对NSCLC孤立性肾上腺转移的治疗,目前治疗的方式有手术、化疗、射频消融、放疗、靶向治疗等。手术不仅可以切除转移病灶,而且可以明确病理性质。RZA等^[11]对NSCLC孤立性肾上腺转移37例患者进行疗效比较,其中20例行肾上腺转移瘤手术切除,17例由于怀疑有N2期疾病、合并症或患者选择,未接受肾上腺切除术。结果显示手术组5年生存率是34%,非手术治疗组5年生存率为0。除此之外,无纵隔淋巴结疾病患者的5年生存率为52%,而有纵隔淋巴结疾病患者的5年生存率为0 ($P=0.008$)。GAO等^[12]系统性评价了98例NSCLC孤立性肾上腺转移的外科手术治疗的疗效,研究发现患者术后1、2和5年生存率分别为66.5%、40.5%和28.2%,MAM患者比SAM患者有更好的预后 ($P<0.05$)。淋巴结转移阴性的患者的预后比淋巴结转移阳性的患者的预后好 ($P<0.05$)。转移至原发肿瘤的相对位置(IAM或CAM)对预后没有显著影响,这与本研究的结果是一致的。从这些研究中可以发现,与非手术治疗相比,肺癌单发肾上腺转移的手术治疗可使患者的生存期受益。结合文献总结出NSCLC孤立性肾上腺转移的手术适应证,即NSCLC得到完全控制,肾上腺转移为NSCLC孤立的转移部位、无纵隔淋巴结转移(N_2)以及患者一般状况较好能耐受手术等^[13-15]。对于肾上腺转移瘤体积较大时宜作经腹部切口为好,避免重要脏器的损伤。若肾上腺转移瘤侵犯肾脏,而对侧肾功能好,应同时切除肾脏;对于双侧肾上腺转移瘤可考虑一侧全切,另一侧肾上腺部分切除,或双侧全切,术后行激素替代治疗^[16]。文献报道NSCLC孤立性肾上腺转移手术切除术后中位生存时间是7~48个月,5年生存率达25%~40%^[17-18]。所以,手术是治疗肺癌肾上腺转移首选的治疗方式。

传统的外束放射治疗因治疗反应的短暂性和不完全性,所以对于NSCLC孤立性肾上腺转移的治疗效果不理想。立体定向体放射治疗方法为肺癌孤立性肾上腺转移提供了一种非侵袭性治疗选择,并且总体缓解率为67%,1年和2年总生存率分别为52%和13%^[19],但需要大样本以及与外科治疗的预后进行比较和验证。MEN等^[20]报道了31例CT引导下经皮微波消融治疗肺癌孤立性肾上腺转移的短期疗效和安

全性。结果发现有效率为90.3% (28/31), 31例中有7例 (22.6%) 发现局部肿瘤进展, 中位生存时间为12个月, 1年总生存率为44.3%, 虽然CT引导下经皮微波消融治疗肺癌孤立性肾上腺转移是安全有效的, 但是也面临着局部肿瘤进展的风险, 所以需要大样本试验进一步进行验证和评估。大多数病例推荐铂类化疗作为晚期NSCLC的一线治疗, 但化疗对能否改善NSCLC孤立性肾上腺转移的预后仍无明确定论。王宏羽等^[21]对61例NSCLC肾上腺转移瘤患者行全身化疗, 结果发现有效率仅为43%。NSCLC和孤立性肾上腺转移患者的治疗选择正在发展, 靶向治疗(酪氨酸激酶抑制剂)以及免疫治疗(PD-1, PDL-1抑制剂)已成为转移性NSCLC的治疗方法, 并取得了初步的效果^[22], 但还需要进一步大规模研究来比较选择这些治疗方案和手术治疗方案的患者预后。

综上所述, 腹腔镜肾上腺切除术在治疗NSCLC孤立性肾上腺转移是安全、可行的, 而且NSCLC无淋巴结转移的孤立性肾上腺转移的患者可以获得生存获益, MAM的患者预后好于SAM的患者。但本研究因病例数量少, 缺乏相关对照, 研究结果更需要大样本、多中心随机对照的研究来进一步证实。

参考文献:

- [1] QUINT LE, TUMMALA S, BRISSON LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(1): 246-250.
- [2] TANVERTYANON T, RONINSON LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(7):1142-1147.
- [3] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [4] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-28.
- [5] 查人俊. 现代肿瘤诊断与治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1993: 258-262.
- [6] ALLARD P, YANKASKAS BC, FLETVHER RH, et al. Sensitivity and specificity of computed tomography for the detection of adrenal metastatic lesions among 91 autopsied lung cancer patients [J]. *Cancer*, 1990, 66(3):457-462.
- [7] 张帅, 许志云, 董高超, 等. 肺癌合并其他器官多原发瘤的临床特点分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(1):7-12.
- [8] 谢剑伟, 杜超, 殷波. 转移性肾上腺瘤的临床治疗(附15例报告) [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(7):1170-1173.
- [9] MAZZELLA A, LOI M, MANSURT-LUPO A, et al. Clinical characteristics, molecular phenotyping, and management of isolated adrenal metastases from lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(6):405-411.
- [10] 项轶, 万欢英. 肺癌肾上腺转移的影像学诊断 [J]. *国际呼吸杂志*, 2005, 25(2):131-133.
- [11] RAZ DJ, LANUTI M, GAISSERT HC, et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(5):1788-1192.
- [12] GAO XL, ZHANG KW, TANG MB, et al. Pooled analysis for surgical treatment for isolated adrenal metastasis and non-small cell lung cancer [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 24(1):1-7.
- [13] 尚曦, 代伟. 手术治疗非小细胞肺癌合并孤立性肾上腺转移32例临床分析 [J]. *医学信息*, 2014, (34):162-162.
- [14] KAWAI N, TOZAWA K, YASUI T, et al. Laparoscopic adrenalectomy for solitary adrenal metastasis from lung cancer [J]. *JSLs*, 2014, 18(3):e2014.00062.
- [15] FERNANDEZ RAS, LAU RWH, HO JYK, et al. Evidence for surgical resections in oligometastatic lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 7):S969-S975.
- [16] SASTRY P, TOCOCK A, COONAR AS. Adrenalectomy for isolated metastasis from operable non-small-cell lung cancer [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 18(4):495-497.
- [17] HOWELL GM, CARTY SE, ARMSTRONG MJ, et al. Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(11):3491-3496.
- [18] VAZQUEZ BJ, RICHARDS ML, LOHSE CM, et al. Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma [J]. *World J Surg*, 2012, 36(6): 1400-1405.
- [19] ARCIDIACONO F, ARISTEI C, MARCHIONNI A, et al. Stereotactic body radiotherapy for adrenal oligometastasis in lung cancer patients [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1115): 20200645.
- [20] MEN M, YE X, FAN W, et al. Short-term outcomes and safety of computed tomography-guided percutaneous microwave ablation of solitary adrenal metastasis from lung cancer: a multi-center retrospective study [J]. *Korean J Radiol*, 2016, 17(6):864-873.
- [21] 王宏羽, 冯奉仪, 张湘茹, 等. 原发性肺癌的肾上腺转移 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1999, 22(5):277-278.
- [22] ARBOUR KC, RIELY GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322(8):764-774.