DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001222

肿瘤的寡转移与其治疗进展

李 艳,李多杰,崔 珍
(蚌埠医学院第一附属医院放疗科,蚌埠 233004)

【摘 要】20 世纪 90 年代中期,寡转移的概念首次被提出,它是恶性肿瘤转移过程中存在的一种中间状态,是肿瘤生物侵袭性较温和的时期,介于局限性原发灶与广泛性转移之间的过渡阶段,其转移灶的数目有限并且具有转移器官的特异性。寡转移的治疗方法包括放射治疗、手术、射频消融等局部治疗;同时也可考虑是否需要联合全身治疗。正确认识肿瘤寡转移及其治疗将改变传统治疗恶性肿瘤的思维观念,也可为部分晚期肿瘤患者带来治愈的可能。

【关键词】寡转移;肿瘤;放射治疗;进展
【中国分类号】R730 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-10-01

Neoplasms oligometastasis and progress in its therapeutic strategies

Li Yan, Li Duojie, Cui Zhen
(*Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College*)

【Abstract】In the middle of the 1990s, the concept of "oligometastasis" was proposed for the first time, which is one of intermediate states in the process of neoplasms metastasis. The oligometastatic state is a relative period with mild biological invasiona, between local primary tumor and widespread metastasis, with limited metastatic foci and organ-specific features. The therapeutic strategies of oligometastatic disease is local therapy, such as radiotherapy, surgery, radiofrequency ablation, etc. And simultaneously, systemic therapy could be taken into consideration. Correct understanding of oligometastasis and its therapeutic strategies may change the traditional concept of treatment of malignant neoplasms, also bring possibility of curable results for some advanced neoplasms patients.

【Key words】oligometastasis; neoplasms; radiotherapy; progress

转移是晚期恶性肿瘤的一种常态模式,往往提示预后不佳,也是癌症患者死亡最主要的原因。恶性肿瘤的转移是一种从局部病变到全身病变的演变过程,从早期微转移到晚期广泛传播,其中存在很多有意义的中间状态。20 世纪 90 年代中期,Hellman 和 Weichselbaum[1]共同提出"寡转移"的概念,并将其定义为恶性肿瘤发生进展中存在的一种中间状态。目前多数文献报道寡转移疾病可通过放疗、手术、射频消融等局部疗法,可以提高疾病局部控制率、延长患者生存期及改善预后等,而部分晚期肿瘤患者仍可获得潜在治愈的可能性。因此,认识寡转移疾病及其治疗,现已成为恶性肿瘤临床诊疗过程中关注的热点。

作者介绍:李 艳,Email:liyan1597@126.com,
研究方向:肿瘤放疗学临床技能训练与研究。
通信作者:李多杰,Email:liduojie@163.com。

基金项目:安徽省卫生厅"十二五"临床重点专科建设基金资助项目(编号:01Z33);蚌埠医学院科研创新计划资助项目(编号:Byycx201630)。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170321.1752.002.html (2017-03-21)

1 寡转移的概念与界定

寡转移来自肿瘤的微转移,是恶性肿瘤转移过程中较为稳定的一种状态。它属于肿瘤生物侵袭性较温和的时期,介于局部原发灶和广泛远处转移之间的过渡阶段,尚不具备全身播散的遗传倾向,且转移瘤的数目有限(转移器官数量≤3 个,总转移灶数目≤5 个)[1-2],转移灶的数目可单发也可多发,转移部位不仅仅局限于单一器官并具有转移器官的特异性[3]。寡转移的这些特性决定了其局部治疗的临床意义。

2 寡转移患者的筛查方法

常用检查方法,如超声,价格低且检查方便,通常作为首选方法,其检出率达 90%以上;CT、MRI 检查对肿瘤寡转移的诊断也较为实用,尤其螺旋 CT 对诊断结直肠癌肝转移的准确率精确于 100%;ECT 检查主要针对考虑发生骨转移的患者;甲胎蛋白、癌胚抗原、前列腺特异性抗原等肿瘤标志物

也可作为辅助性诊断指标；PET/CT 从宏观解剖结构到细胞分子水平可以精确判断肿瘤的位置，且作为晚期恶性肿瘤患者检查的重要方法可有效发现全身转移情况。但该方法监测转移瘤存在假阳性，对于≤5 mm 病灶较容易漏诊。分子基因学检查方法对寡转移的筛查甚为重要，多数医学研究部门发现 miR-200 家族的表达情况对区分寡转移与多发转移状态具有一定的参考价值，该家族中 miR-200c 和 miR-200b 基因可促进寡转移转变为多发转移[4]。此外，近几年来多数文献报道了外周静脉血循环肿瘤细胞（circulating tumor cells，CTCs）与肿瘤发生转移及预后生存相关。CTCs 被定义为“自发或因诊疗操作引起的、由实体瘤或转移灶释放进入外周血循环的肿瘤细胞[5]”。文献研究认为随着肿瘤转移的广泛性，CTCs 检出率越多、阳性率越高、疾病预后越差[6]，但是目前并没有研究数据支持 CTCs 的检测可用于肿瘤寡转移的诊断。正确筛选出寡转移患者是治疗的关键所在，寡转移的筛查方法仍有必要进一步改进。

3 寡转移疾病的治疗

寡转移疾病常见于肺癌，文献研究报道 40%~50%的非小细胞肺癌的患者处于临床Ⅳ期状态[7]，20%~50%的非小细胞肺癌患者死于寡转移状态[8]。现阶段，恶性肿瘤治疗方法包括手术、放疗、消融、化疗、免疫治疗与分子靶向治疗等，而寡转移的特性决定其以局部治疗为主，及时合理的治疗对寡转移患者是非常重要。下面将重点阐述目前治疗寡转移疾病的相关研究进展。

3.1 放射治疗与肿瘤寡转移

放射治疗通过射线电离作用引起生物体细胞产生一系列损伤过程，是治疗恶性肿瘤的主要手段之一。早前报道，45%的恶性肿瘤患者可被治愈，而放射治疗治愈率占 18%。虽然放疗仅有几十年的历史，但在治疗恶性肿瘤疾病中地位日益重要。随着影像技术的发展，放疗技术设备的更新及放疗分割模式的改变，现代放疗技术从常规二维放疗模式到当前出现的多维放疗模式，作为无创肿瘤消除的有力手段，具有大剂量、低分割的辐射模式，以治疗时间短、局部控制率好、副作用少等特点用于治疗肿瘤的寡转移。

3.1.1 常规放疗 常规二维放疗在肿瘤寡转移治疗中是有价值意义的，Rades 等[9]研究入围 521 例骨寡转移患者（来源于乳腺癌、肺癌、前列腺癌等），治疗以常规单野或两野放疗，研究表明 1、2、3 年的局部控制率分别是 92%、88%、78%；1、2、3 年的生存期分别为 71%、58%、50%。Yoo 等[10]研究报道 50 例原始病灶来源于乳腺癌颅外寡转移的患者，所有患者均发生骨转移，其中 7 例患者发生肝、肺或淋巴结转移，给予常规放疗，中位放疗剂量为 30 Gy（范围 20~60 Gy），研究表明 5 年局部控制率率为 66.1%，5 年总生存率为 49%，3 年无进展生存率为 36.8%；也表明高剂量（≥50 Gy）的放疗对乳腺癌颅外寡转移的患者可能会潜在提高局部控制率和无进展生存率。虽然常规放疗是从二维平面来治疗恶性肿瘤并具有明显的副反应，但仍作为局部疗法用于晚期肿瘤的姑息性治疗、缓解疼痛、延缓病情发展等。

3.1.2 立体定向放疗 立体定向放射治疗（stereotactic body radiation therapy，SBRT）治疗恶性肿瘤的作用日益显著，也是目前治疗寡转移疾病的首选方法之一。来自北美、欧洲和东亚的大量回顾性研究分析结果显示，应用 SBRT 治疗寡转移疾病局部控制率可达 85%以上[11]。法国 1 项关于 SBRT 对寡转移疗效的研究显示 SBRT 对寡转移疾病有良好的局部控制率，对于肺寡转移局部控制率可达 80%以上，2 年生存率 50%左右；对于肝寡转移 2 年局部控制率为 57%~92%[12]。Ⅰ/Ⅱ期非小细胞肺癌前瞻性研究也表明 SBRT 是一种安全有效的治疗手段[13-14]，治疗所获得的有限毒性、临床效果好等经验驱使其运用于治疗寡转移疾病。Goodman 等[15]研究来源于 81 例恶性肿瘤患者（67%为结直肠癌），每例患者有 1~3 个肝内转移灶，最大直径≤6 cm，无其他肝外转移，共 106 个肝寡转移灶；给予 SBRT，中位放疗剂量为 54 Gy，分割方式为 3~5 次。研究表明中位随访时间 33 个月后，寡转移患者发生疾病进展率<3%，整体局部控制率达 94%，中位生存期为 33.6 个月，肝毒性 3 级以上的发生率为 4.9%。作者认为 SBRT 可以作为有效方法治疗肝寡转移，同时建议有必要行一个Ⅲ期临床试验用于比较 SBRT 与手术治疗肝寡转移灶的评价疗效。Bedard 等[16]对 14 例肿瘤患者非脊柱骨寡转移灶，给予SBRT，研究结果表明局部控制率达 85%，几乎没有患者发生疾病进展；但仍需要大量样本进一步探究分析。

立体定向放射外科（stereotactic radiosurgery，SRS）最早在 1951 年被提出，这一概念最初的想法是应用立体定向技术，将高能射线聚焦照射颅内预定的靶区组织，使靶区组织发生放射性毁损，而靶区外组织因剂量锐减避免遭损害，从而达到类似外科手术的效果。SRS 具有高度的准确性和治疗计划的最小毒性，同时提高疾病局部控制率。目前高水平的证据和理由支持 SRS 作为有限脑转移患者的标准治疗。早期临床试验证明 SRS 对脑部恶性肿瘤局部控制率优于单独全脑放射治疗（WBRT）[17]。Miller 等[18]报道 49 例脑转移瘤患者接受 SRS，中位总生存期为 10.6 个月，局部控制率为 93.3%，治疗 3 个月后患者在神经认知上并没有发生异常变化。Napieralska 等[19]研究 51 例前列腺癌患者发生 71 个骨寡转移，中位放疗剂量为 20 Gy（范围 6~45 Gy），分次中位剂量为 9 Gy（范围 6~9 Gy），分割次数 1~5 次，研究表明 1、2、3 年总生存率为 90%、76%、70%；1、2、3 年局部控制率率为 97%、70%、30%。研究表明 SRS 对前列腺癌骨转移治疗具有很好的局部控制率，可以有效地控制疼痛且不增加毒性。Balducci 等[20]分析 47 例患者在全脑放疗后，17 例接受 SRS 和 30 例接受多次性立体定向放射疗法（FSRT），中位随访时间 102 个月，两者总生存无明显差异且所致的神经毒性均较低。SRS 适用于单发、直径小的转移瘤，相对于手术切术更为安全，而病灶太大或附近在关键脑结构如脑干、视神经和运动皮层，

FSRT可作为优先选择。相比与单次放射外科治疗 FSRT 可能更有效的治疗脑转移瘤[21]。

尽管立体定向放疗被证明是安全与有效的，但仍面临各种临床挑战[22]：①患者的筛选标准尚未统一；②标准治疗剂量及分割次数尚未建立；③放射治疗窗的具体时间未知；④随访预后评估疗效较难；⑤是否适用于多器官的转移治疗；⑥是否需要联合全身治疗等。

3.1.3 图像引导下放疗 图像引导放射治疗（image guided radiation therapy，IGRT）以图像引导设备的发展为基础，是一种四维放射治疗技术。在患者治疗前、治疗中利用各种先进的影像设备对肿瘤及正常器官进行实时监控。它在三维放疗技术的基础上加入时间因数的概念，充分考虑了解剖组织在治疗过程中的运动和分次治疗间的位移误差，其优势在于提高对肿瘤控制的同时又可减少对正常组织的损伤，现已成为前列腺癌外照射治疗的标准疗法[23-24]。Bryant 等[25]报道了 1 327 例应用图像引导质子治疗局限性前列腺癌患者，临床结果也表明图像引导质子治疗有很好的生物化学控制率及很低的毒性反应。Rusthoven 等[26]报道发生多器官寡转移灶（右肾上腺、右腋下淋巴结、右肺门淋巴结），三部位均给予 IGRT，放疗剂量及分割次数分别为 40 Gy/10 次、35 Gy/10次、40 Gy/10 次，治疗 2 个月后复查 PET-CT 示原三个转移部位未见异常代谢信号且毒性反应较低。近年来已有很多先进的成像设备和影像技术用于引导放疗，比如，以锥形束 CT（cone beam CT，CBCT）为代表的在线容积成像技术，具有体积小、质量轻、开放式架构的特点可以直接整合到直线加速器上，可通过多个途径确定和跟踪靶区并引导放疗，大大提高了 IGRT 的精度[23]。

3.2 手术治疗

手术治疗是传统认识治疗恶性肿瘤的首选方法，尤其是对晚期肿瘤转移灶的切除。研究报道直肠癌患者约 50%会发生肝转移，手术切除是治疗的金标准，术后 5 年无瘤生存率、总生存率分别为 39.1%和 64.9%[27]。Lanuti 等[28]报道 2 176 例肺癌发生寡转移的患者，经手术治疗后可有效提高患者的生存期，5 年中位生存期为 6~52 个月。系统文献报道 32 例发生胰腺及十二指肠寡转移的肺癌患者，经手术治疗后，5 年生存率为 21%[29]。虽然手术切除转移灶可提高患者生存期，但因无法切除的病灶、不排除其他微转移、患者本身状况及生存预后等因素使多数处于寡转移状态的患者不适合行手术治疗。

3.3 射频消融

射频消融（radiofrequency ablation，RFA）作为实体肿瘤微创治疗的新技术，具有疗效高、创伤小、恢复快、适应证广等优点用于治疗肿瘤寡转移。射频消融技术多应用在肝转移上，而对于肺转移脑转移骨转移等应用少。Huang 等[30]研究报道 20 例胰腺癌肝转移患者，接受 RFA 治疗后，肝寡转移组与肝多发转移组的中位生存期分别是 18、9 个月。Pan 等[31]研究 119 例肝癌淋巴结寡转移患者，将患者分为 RFA 组与非 RFA 组，研究结果示 RFA 组中位随访时间 14 个月，非 RFA 组中位随访时间 13.8 个月，RFA 组较非 RFA 组有较高的生存期（6 个月与 1 年的总生存率：RFA 组为 87.0%、58.3%，非 RFA 组为 62.4%、17.9%）；也说明 CT 引导下 RFA 治疗肝癌淋巴结寡转移是安全且有效的。也有研究报道对于部分单发的肝寡转移灶，RFA 与 SBRT 两者可以达到相似的预期结果[32]。虽然消融技术能够减少损伤，但有较大的并发症风险，且只能由少数指定的机构操作，限制了该技术的应用以及在寡转移疾病中价值的评估。

3.4 化学治疗

化学治疗对于恶性肿瘤的治疗效果也是肯定的。吕家华等[33]研究入组了 66 例Ⅳ期非小细胞肺癌发生胸内寡转移灶的患者，给予 IGRT，常规分割或大分割，同期化疗及巩固化疗均以铂类为基础两药联合方案。研究结果表明Ⅳ期非小细胞肺癌胸内寡转移灶行根治性放疗联合同期化疗及巩固化疗，可获得较好近期疗效和长期生存，不良反应可耐受。Tang 等[34]研究不同方式治疗 87 例鼻咽癌放疗后肺寡转移患者的疗效分析，认为局部放疗对肿瘤的生物学行为和转移的特性无效，提出应在局部治疗的基础上予以系统性的全身化疗以期根除微转移灶且积极化疗可延长鼻咽癌远处转移患者的无病生存时间，建议在局部治疗同时应考虑是否需要联合全身疗法。

4 总 结

目前，由于国内外对恶性肿瘤寡转移状态的认识存在不足，因而大部分处于寡转移阶段的患者被给予了非必要的全身治疗。现有的研究证据表明寡转移疾病首选局部治疗意义较大。处于寡转移阶段的患者给予及时合理的治疗仍可获得良好的局部控制率、延长生存期，部分晚期肿瘤患者仍可获得潜在治愈的可能性。由于缺乏具体的判定寡转移的标准，无法通过临床试验对各种治疗的效果进行比较，因此对于寡转移患者的筛查方法仍需要进一步精确。此外，要重视的疾病的多样性，局部治疗寡转移患者的同时是否需要联合全身治疗等来制定综合性个体化的治疗方案也值得进一步研究与探讨。如何诊断与治疗寡转移，仍需努力探索。

参 考 文 献

[1] Hellman S，Weichselbaum RR. Oligometastases[J]. J Clin Oncol，1995，13(1)：8-10.

[2] Salama JK，Schild SE. Radiation therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer[J]. Cancer Metastasis Rev，2015，34(2)：183-193.

[3] Weichselbaum RR，Hellman S. Oligometastases revisited[J]. Nat Rev Clin Oncol，2011，8(6)：378-382.

[4] 江 雪，严森祥，徐秋一，等. 肿瘤寡转移及其治疗策略[J]. 国际

肿瘤学杂志,2013,40(8):584-586.

[5] Chikaishi Y,Yoneda K,Ohnaga T,et al. EpCAM-independent capture of circulating tumor cells with a universal CTC-chip[J]. Oncol Rep,2017,37(1):77-82.

[6] 罗菊锐,俞晓立. 循环肿瘤细胞检测对乳腺癌预后与治疗的意义[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2016,25(4):420-424.

[7] Chen VW,Ruiz BA,Hsieh MC,et al. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for lung cancer from seer registries: AJCC staging and collaborative stage data collection system[J]. Cancer,2014,120(Sl23):3781-3792.

[8] 康晓征,陈克能. 非小细胞肺癌"寡转移"的概念及治疗策略[J]. 中国肺癌杂志,2012,15(4):242-245.

[9] Rades D,Veninga T,Stalpers LJ,et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases[J]. J Clin Oncol,2007,25(1):50-56.

[10] Yoo GS,Yu JI,Park W,et al. Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy[J]. Radiat Oncol J,2015,33(4):301-309.

[11] Lo SS,Fakiris AJ,Chang EL,et al. Stereotactic body radiation therapy:a novel treatment modality[J]. Nat Rev Clin Oncol,2010,7(1):44-54.

[12] Thariat J,Marcy PY,Lagrange JL. Trends in radiation therapy for the treatment of metastatic and oligometastatic disease[J]. Bull Cancer,2010,97(12):1467-1476.

[13] Wang XS,Rhines LD,Shiu AS,et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression:a phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol,2012,13(4):395-402.

[14] Schipani S,Wen W,Jin JY,et al. Spine radiosurgery:a dosimetric analysis in 124 patients who received 18 Gy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,84(5):e571-576.

[15] Goodman BD,Mannina EM,Althouse SK,et al. Long-term safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatic oligometastases[J]. Pract Radiat Oncol,2016,6(2):86-95.

[16] Bedard G,McDonald R,Poon I,et al. Stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases a review of the literature[J]. Ann Palliat Med,2016,5(1):58-66.

[17] Soliman H,Das S,Larson DA,et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases[J]. Oncotarget,2016,7(11):12318-12330.

[18] Miller DA,Krasna MJ. Local therapy indications in the management of patients with oligometastatic non-small cell lung cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am,2016,25(3):611-620.

[19] Napieralska A,Miszczyk L,Stapor-Fudzinska M,et al. CyberKnife stereotactic radiosurgery and stereotactic ablative radiation therapy of patients with prostate cancer bone metastases[J]. Neoplasma,2016,63(2):304-312.

[20] Balducci M,Autorino R,Chiesa S,et al. Radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy plus whole-brain radioherapy in brain oligometastases:a long-term analysis[J]. Anticancer Res,2015,35(5):3055-3059.

[21] Kim YJ,Cho KH,Kim JY,et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,81(2):483-489.

[22] Palacios-Eito A,García-Cabezas S. Oligometastatic disease,the curative challenge in radiation oncology[J]. World J Clin Oncol,2015,6(4):30-34.

[23] Ariyaratne H,Chesham H,Pettingell J,et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer with cone beam CT:dosimetric effects of imaging frequency and PTV margin[J]. Radiother Oncol,2016,121(1):103-108.

[24] Sveistrup J,Rosenschold PM,Deasy JO,et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance[J]. Radiat Oncol,2014,9:44.

[25] Bryant C,Smith TL,Henderson RH,et al. Five-year biochemical results,toxicity,and patient-reported quality of life after delivery of dose-escalated image guided proton therapy for prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2016,95(1):422-434.

[26] Rusthoven CG,Yeh N,Gaspar LE. Radiation therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer:theory and practice[J]. Cancer J,2015,21(5):404-412.

[27] Ribeiro HS,Stevanato-Filho PR,Costa Jr WL,et al. Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases:experience of a single brazilian cancer center[J]. Arq Gastroenterol,2012,49(4):266-272.

[28] Lanuti M. Surgical management of oligometastatic non-small cell lung cancer[J]. Thorac Surg Clin,2016,26(3):287-294.

[29] DeLuzio MR,Moores C,Dhamija A,et al. Resection of oligometastatic lung cancer to the pancreas may yield a survival benefit in select patients-a systematic reviewr[J]. Pancreatology,2015,15(5):456-462.

[30] Huang ZM,Pan CC,Wu PH,et al. Efficacy of minimally invasive therapies on unresectable pancreatic cancer[J]. Chin J Cancer,2013,32(6):334-341.

[31] Pan T,Xie QK,Lü N,et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation for lymph node Oligometastases from hepatocellular carcinoma:a propensity score-matching analysis[J]. Radiology,2016,154807[Epub ahead of print].

[32] Weber B,Liu M,Sobkin P,et al. Successful treatment of hepatic oligometastases with stereotactic ablative radiotherapy and radiofrequency ablation in an anaplastic lymphoma kinase fusion-positive lung cancer patient[J]. J Med Radiat Sci,2016,63(1):67-70.

[33] 吕家华,李 涛,刘 丽,等. Ⅳ期寡转移 NSCLC 同期放化疗后巩固化疗前瞻性Ⅱ期临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2016,24(6):611-614.

[34] Tang Q,Hu QY,Piao YF,et al. Analysis of the therapeutic effects of different treatment modalities on the outcomes of 87 patients with lung oligometastasis from nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J]. Chin J Oncol,2016,38(3):218-222.

（责任编辑：冉明会）