

肺癌肝转移：叙述性综述

黄金富

广州市红十字会医院 广东广州 510006

摘要：背景：肝转移在肺癌患者中很常见，并且仍然是发病率、死亡率和生活质量下降的重要原因，尽管在过去十年中肺癌远处转移患者的整体管理取得了相当大的进步。了解肝转移的分子发病机制对于提高该患者群体的生存率、保持功能和控制症状至关重要。方法：在中国知网、Google Scholar、PubMed 数据库使用以下搜索词搜索，“肝转移与肺癌和病理生理学”，“肝转移与肺癌”等。以确定与肺癌肝转移相关的论文。结论：肺癌肝转移的预后较差，对于肺癌肝转移患者应该提供多学科的治疗选择。

关键词：肺癌；肝转移；肿瘤

Liver metastases from lung cancer: a narrative review

Jinfu Huang

Guangzhou Red Cross Hospital Guangdong, Guangzhou 510006

Abstract: Background: Liver metastasis is common in patients with lung cancer and remains a significant cause of incidence, mortality, and decreased quality of life. Although the overall management of patients with distant metastases from lung cancer has made considerable progress over the past decade, understanding the molecular pathogenesis of liver metastasis is crucial for improving the survival rate, preserving function, and controlling symptoms in this patient population. Methods: The following search terms were used on Chinese National Knowledge Infrastructure, Google Scholar, and PubMed databases to identify papers related to lung cancer liver metastasis and pathophysiology: “liver metastasis and lung cancer”, “liver metastasis and pathophysiology of lung cancer,” etc. Conclusion: The prognosis of lung cancer with liver metastasis is poor, and multidisciplinary treatment options should be provided for patients with lung cancer liver metastasis.

Keywords: Lung cancer; Liver metastasis; Tumor

介绍：

肺癌是全球发病率和死亡率最高的癌症之一，而转移则是肺癌高死亡率的主要原因。根据组织病理学特点，肺癌主要分为非小细胞肺癌（NSCLC）和小细胞肺癌（SCLC）。NSCLC 约占肺癌的 80–85%。^[1]其中三分之二的患者在首次就诊时存在转移性疾病，而肝转移时转移性疾病最常见的部位之一。^[2,3]肝脏是一个常见的转移部位，部分原因在于其独特而多样的细胞和结构组成，这使得肝脏适合肿瘤细胞。^[4]其中肺癌肝转移的发生率为 2.9–4.1%，非小细胞肺癌患者为 20–30%。尽管目前转移性肺癌整体管理取得相当大的进展，但肝转移仍然是发病率、死亡率和生活质量下降的常见原因。因此，了解肺癌肝转移对于肺癌肝转移患者治疗取得进展起到重要的作用。我们通过肺癌肝转移患者的病理生理学、临床表现、影像诊断以及预测发展和预后因素进行全面的概括来进一步了解肺癌肝转移。

方法：在中国知网、Google Scholar、PubMed 数据库使用以下搜索词搜索，“肝转移与肺癌和病理生理学”，“肝转移与肺癌”，“肝转移与肺癌的临床表现”，“肝转移与肺癌及其结果”，“肺癌肝转移和治疗”，“肝转移和肺癌和免疫治疗”，以及“肝转移和肺癌和预测因素”。以确定与肺癌肝转移相关的论文；对已识别论文的参考书目进行了审查，以查找其他感兴趣的文章。

一、病理生理学

肺癌转移是肺部原发性恶性肿瘤通过多种途径离开原发部位并远距离生长的过程。^[1]肿瘤转移是一个复杂的多步骤过程，涉及癌细胞侵袭、血管存活、附着和宿主器官定植。^[5]肺是一个重要的器官，它具有高度血管化和丰富的淋巴管供应，为癌细胞扩散到附近的淋巴结以及身体的其他部位提供了舒适的途径。肺癌细胞脱离细胞外基质（ECM）、局部侵袭和迁移：癌细胞与其相邻细胞和基底膜分离、迁移并侵入邻近的肝脏组织。^[1]

二、临床表现

肺癌肝转移在病程早期有症状的并不常见，无症状的肝转移可在出现时通过肝酶异常、CT 及 PET 检测到，肝转移的发生率在病程后期要高得多。^[6]晚期患者主要有腹痛、黄疸、低蛋白血症、出血等症状。腹痛可能是因为肝转移癌细胞过度增殖挤压肝脏所引起右上腹胀痛，或者侵犯周围神经引起；当肿瘤侵犯肝内胆管，可以引起肝内胆管阻塞，引起阻塞性黄疸；此外当肝功能失代偿时，可出现白蛋白合成障碍及凝血因子合成障碍，从而引起低蛋白血症及出血。另外，肺癌肝转移患者会出现油腻症状，患者饮食差，食欲不佳等现象，多与肝功能受损伤有关。^[7]

三、影像诊断

影像学检查是诊断肺癌转移最重要的手段，主要包括

CT和MRI,PET-CT以及超声检查。胸部CT是目前肺癌诊断、分期、疗效评价及治疗后随访中最重要的和最常用的影像检查方法;MRI特别适用于判定脑、脊髓有无转移,脑增强MRI应作为肺癌术前常规分期检查;肺癌患者的超声检查主要应用于锁骨上区淋巴结、肝脏、肾上腺、肾脏等部位及脏器转移瘤的观察,为肿瘤分期提供信息。PET-CT对于淋巴结转移和胸腔外转移(脑转移除外)有更好的诊断效能而相对于肺癌肝转移患者。^[8]显然,对于肝转移患者,PET-CT是更优的选择。

四、预测肝转移发展的因素

预测肝转移的发展和进展仍然很困难,但准确的预测可以允许早期干预,改善生活质量及延长生存期。目前已评估的预测因素包括患者及肿瘤相关因素、分子改变和血清标志物。

脂肪肝是中国非小细胞肺癌患者发生肝转移的危险因素。^[9]腺癌患者远处转移发生率高于鳞癌患者,且其多器官转移率明显高于鳞癌患者。^[10]

在贫血血小板血浆中发现CD142+MV可能有助于提示肺癌的远处转移。除了血栓形成之外,VE-cadherin和VEGF之间的相互作用可能是肺癌成功转移所必需的。^[11]此外,相关报道CA125与NSE联合预测肺癌肝转移。^[12]

五、肝转移的治疗

目前,肺癌肝转移的治疗还没达成统一的治疗计划,常见治疗方法有手术治疗、全身化疗、介入治疗、射频消融治疗、立体定向放疗、靶向治疗、免疫治疗等。^[13]手术切除和全身化疗仍然是大多数类型的转移性肝病的治疗标准,但局部治疗在肝转移中的作用越来越大,其目的包括治愈目的、肿瘤控制、降期至切除、症状控制和姑息治疗。^[14]肝转移的早期积极手术治疗与显著的长期生存率相关。如果病变无法切除,射频消融是一种合理的选择。经皮射频消融是局部控制肺癌肝转移的有效方法。^[15]TAE可以与化学疗法和或放射疗法相结合,有可能提高特定患者的肿瘤反应率以及无病生存率和总生存率。电化学疗法(ECT)是一种局部增强的化学疗法,它将化学治疗药物的给药与用于细胞膜电穿孔(EP)的大剂量电脉冲相结合,由于其更具选择性和非热消融效果,经皮ECT是一种新的、潜在的非常有效的微创肿瘤治疗选择,特别是对于肝转移瘤。^[16]结合免疫疗法和靶向疗法的进步,局部区域方法的进步为肺癌肝转移患者提供了更强大的多学科治疗选择。因此,肺癌肝转移的患者最佳管理通常需要多学科的方法。^[3]

六、肝转移患者预后

肺癌肝转移的患者预后较差,非转移性肺癌诊断后的中位生存期为13个月,转移性肺癌为5个月,但肝转移的预后最差,中位生存期为4个月。多器官转移和肝转移的死亡风险最高,其次是骨、脑、其他器官和肺转移。^[17]研究表明,T期和N期越晚,肿瘤体积越大,患者的预后越差,这可能是因为随着肿瘤体积的增大,肿瘤细胞对放疗等治疗的敏感性降低。^[18]

七、结论

肺癌患者的肝转移仍然很常见,影响发病率、死亡率

和生活质量。对于肺癌肝转移患者应该提供多学科治疗选择。

参考文献:

- [1] Xie S, Xie S, Wu Z, Wu Z, Qi Y, Qi Y, et al. The metastasizing mechanisms of lung cancer: Recent advances and therapeutic challenges. *Biomed Pharmacother.* 2021;138:111450 - 111450.
- [2] Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS One.* 2015;10:e0121323.
- [3] Johnston FM, Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Joseph M, Herman, Pawlik TM. Local Therapies for Hepatic Metastases. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:153 - 60.
- [4] Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tcheleni L, Gusani NJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol.* 2020;67:101760.
- [5] Jiang C, Chunyang Jiang, Na Zhang, Xiaoli Hu, Hongyan Wang. Tumor-associated exosomes promote lung cancer metastasis through multiple mechanisms. *Mol Cancer.* 2021;20:117.
- [6] Clinical manifestations of lung cancer [Internet]. [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/4641>
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版). 中国合理用药探索. 2022;19:1 - 28.
- [8] Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: Accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surg Oncol-Oxf.* 2013;22:151 - 5.
- [9] Wu W, Liao H, Ye W, Li X, Jian Zhang, Zhang J, et al. Fatty liver is a risk factor for liver metastasis in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *PeerJ.* 2019;7.
- [10] Wu B, Wu B, Wei S, Wei S, Tian J, Tian J, et al. [Comparison of the Survival Time in the Non-small Cell Lung Cancer Patients with Different Organ Metastasis]. *Chin J Lung Cancer.* 2019;22:105 - 10.
- [11] Tseng J-C, Tseng J-C, Chang L-C, Jiang B-Y, Liu Y-C, Chen H-J, et al. Elevated circulating levels of tissue factor-positive microvesicles are associated with distant metastasis in lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140:61 - 7.
- [12] Wang C-F, Peng S-J, Liu R, Yu Y-J, Ge Q-M, Liang R-B, et al. The Combination of CA125 and NSE Is Useful for Predicting Liver Metastasis of Lung Cancer. *Dis Markers.* 2020;2020:8850873 - 8850873.
- [13] 许田慧, 刘宝刚. 晚期肺癌肝转移的综合治疗进展. *现代肿瘤医学.* 2019;27:2200 - 3.
- [14] Kylie E Zane, Cloyd JM, Mumtaz K, Mumtaz K, Wadhwa V, Wadhwa V, et al. Metastatic disease to the liver: Locoregional therapy strategies and outcomes. *World J Clin Oncol.* 2021;12:725 - 45.
- [15] Zhong-Yi Zhang, An-Na Jiang, Wei Yang, Kun Yan,

Wei Wu, Song Wang, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation Is an Effective Method for Local Control of Liver Metastases From Lung Cancer. *Front Oncol.* 2022;12.

[16]G. Pacella, E. Faiella, C. Altomare, B. Zobel, R. Grasso. Ablative Treatment of Hepatic Recurrence of Lung Cancer Using Electrochemotherapy : A Case Report. *Interv Med Clin Imaging.*

[17] Yang J, Zhang Y, Sun X, Aaron M. Gusdon, Gusdon AM, Song N, et al. The prognostic value of multiorgan metastases

in patients with non-small cell lung cancer and its variants: a SEER-based study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144:1835 - 42.

[18]Ruhan Zhao, Yunnan Dai, Xinyang Li, Cuimin Zhu. Construction and validation of a nomogram for non small cell lung cancer patients with liver metastases based on a population analysis. *Sci Rep.* 2022;12.