

# Intrapulmonális metasztázisok prognosztikai jelentősége operált tüdőrákos esetekben

Szőke Tamás,<sup>1</sup> Troján Imre,<sup>1</sup> Furák József,<sup>1</sup> Tiszlavicz László,<sup>2</sup> Balogh Ádám<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika,<sup>1</sup> Patológiai Intézet,<sup>2</sup> Szeged

Célkitűzés: Retrospektív tanulmányunkban azoknak a tüdődaganatos eseteknek a prognózisát vizsgáltuk, ahol reszekciós műtétet követően szinkrón vagy metakrón intrapulmonális metasztázis igazolódott. Beteganyag: 1990 és 1999 között 857 beteget operáltunk primer malignus tüdődaganat miatt. 21 (2,4%) páciensnél lehetett szinkrón (20) vagy metakrón (1) intrapulmonális metasztázist kimutatni. III/B stádiumba tartozott 11 eset (T4 alapján), IV. stádiumúnak minősült 10 (M1 alapján), ebből 2 esetben a metasztázis ellenoldalon jelent meg. A leggyakoribb primer tumor az adenocarcinoma volt. 8 betegnél igazolt a szövettani vizsgálat N1 vagy N2 nyirokcsomóáttétet. 4 esetben 1-nél több volt a metasztázisok száma. Eredmények: Az 5 éves túlélés 21%, az átlagos túlélési idő (MST) 29,5 hónap volt. Mind az 5 éves, mind az átlagos túlélésben szignifikáns különbséget találtunk a nyirokcsomó-negatív és -pozitív betegek között (N-: 30,7%, N+: 0%,  $p=0,017$ , MST: N-: 38,3 hónap, N+: 10,5 hónap,  $p=0,014$ ), a stádium alapján (III/B: 30%, IV: 11,1%,  $p=0,025$ , III/B: 40,1 hónap, IV: 17,8 hónap,  $p=0,04$ ) és a metasztázisok száma szerint (1 metasztázis: 26,6%, 1-nél több metasztázis: 0%,  $p=0,036$ , 1 metasztázis: 35,2 hónap, 1-nél több metasztázis: 8,5 hónap,  $p=0,045$ ). Nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni a szövettani típus, a pleurális érintettség, az ér- és nyirokér-invázió alapján. Az 5 éves túlélés 42,8% volt olyan betegeknél, ahol egy metasztázist találtunk egy lebenyen belül és nem voltak nyirokcsomóáttétek. A szövődésményráta 28,5%, a 30 napos halálozás 4,7% volt. Következtetések: Az intrapulmonális metasztázist adó primer tüdőtumorkok bizonyos feltételek mellett jó túlélési eredményekkel operálhatóak. *Magyar Onkológia 47:397-401, 2003*

Objective: The aim of this retrospective study was to establish the prognosis in lung tumour cases in which resection was followed by synchronous or metachronous intrapulmonary metastasis. Methods: Between 1990 and 1999, 857 patients were operated on for primary lung cancer. Intrapulmonary metastases were observed in 21 patients. 11 cases were in stage III/B (on the basis of T4), and 10 were in stage IV (on the basis of M1). The histologic distribution of the primary tumours was 7 squamous cell carcinomas, 11 adenocarcinomas, 2 large cell carcinomas and 1 carcinoid. In 8 patients, histology demonstrated N1 or N2 lymph node metastasis. In 4 cases, there were more than one metastases. Results: The 5-year survival was 21%, and the mean survival time (MST) was 29.5 months. For both the 5-year survival rate and MST, there was significant difference between the lymph node negative (N0) and lymph node positive (N1/N2) patients (N-: 30.7%, N+: 0%,  $p=0.017$ , MST: N-: 38.3 months, N+: 10.5 months,  $p=0.014$ ), according to the stage (III/B: 30%, IV: 11.1%,  $p=0.025$ , III/B: 40.1 months, IV: 17.8 months,  $p=0.04$ ) and the number of metastases (1 metastasis: 26.6%, more than 1 metastasis: 0%,  $p=0.036$ , 1 metastasis: 35.2 months, more than 1 metastasis: 8.5 months,  $p=0.045$ ). No significant difference was detected on the basis of histological type, pleural, vascular and lymphatic invasion. In patients where 1 metastasis was found within one lobe and there were no lymph node metastases, the 5-year survival rate was 42.8% and MST was 49 months. The complication rate was 28.5% and the 30-day mortality was 4.7% (1 patient). Reoperation was performed in 1 case, for thoracic wall haematoma. Conclusion: Primary lung tumours giving intrapulmonary metastases, under certain conditions (lymph node negativity, 1 metastasis in the same lobe), can be operated on with good survival possibilities. *Szőke T, Troján I, Furák J, Tiszlavicz L, Balogh Á. Prognostic significance of intrapulmonary metastases in operated lung cancer cases. Hungarian Oncology 47:397-401, 2003*



Közlésre érkezett: 2003. augusztus 31.  
Elfogadva: 2003. szeptember 23.

Levelezési cím: Dr. Szőke Tamás, Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, 6720 Szeged, Pécsi u. 4., Tel.: 62-545-444, 62-545-844, Fax: 62-545-701, E-mail: szoketamas@emil.hu, szoketamas@hotmail.com

## Bevezetés

A tüdőrák egyik leggyakoribb metasztatizálódási helye maga a tüdő. Takahashi és mtsai 150, tüdőrákban elhunyt beteg boncolási adatai alapján 46%-ban találtak intrapulmonális metasztázist, amely hematogén szórás eredményeként alakult ki (13). A tüdőn belüli terjedés még radikális műtét esetén is rontja a túlélés esélyeit (3). Az UICC 1997-ben bevezetett klaszifikációja a primer malignus tüdőtumороkat a III/B (T4N<sub>x</sub>M0) vagy IV. stádiumba sorolta, attól függően, hogy a primer tumor és intrapulmonális metasztázisa(i) azonos vagy különböző lebenyekben helyezkednek el. Mountain adatai szerint az 5 éves túlélés T4N0-2M0 stádiumban 7%, IV. stádiumban pedig 1% (7). Azokban a közleményekben azonban, amelyek az intrapulmonális metasztázist adó tüdőtumороk sebészi kezelésével foglalkoznak, jobb túlélési eredményekkel találkozunk (3, 5, 10, 11).

Retrospektív tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy azokban az esetekben, ahol a radikális műtét utáni szövettani vizsgálat intrapulmonális szórást igazolt, milyen túléléssel lehet számolni, és milyen tényezők befolyásolják a túlélést.

## Beteganyag és módszer

1990 és 1999 között 857 betegnél végeztünk resectiós műtétet primer malignus tüdődaganat miatt. 21 (2,4%) páciensnél igazolt a szövettani vizsgálat intrapulmonális metasztázist, amelyek diagnózi-

sát Martini és Melamed kritériumainak figyelembevételével állítottuk fel (6), kizárva a vizsgálatból azokat az eseteket, ahol az elváltozások szinkrón primer daganatnak bizonyultak (1. táblázat).

A betegek átlagéletkora 56,4 év volt, a legfiatalabb beteg 43, a legidősebb 75 éves volt. A metasztázis helye alapján T4-nek 11, M1-nek pedig 10 eset minősült. A leggyakoribb szövettani típus az adenocarcinoma volt (11 eset, 52%). Emellett 7 laphámcarcinoma (33,3%), 2 nagysejtes carcinoma (9,5%) és 1 carcinoid (4,7%) fordult elő. A vizsgálatból kizártuk azokat az eseteket, ahol a szövetten bronchioloalveolaris carcinoma volt, mert ezek eleve lehetnek többgócúak.

III/B stádiumban minden esetben lobectomiát végeztünk. IV. stádiumban leggyakrabban pulmonectomia vagy gépi ékreszekcióval kombinált lobectomia történt. Az utóbbi esetekben a nagyobb méretű elváltozásokat tartottuk a primer tumornak és ezeket távolítottuk el lobectomiával. A metasztázisok eltávolításánál a parenchymakímélő eljárásokat alkalmaztuk. A pulmonectomia indikációja mindig technikai ok volt, nem pedig az onkológiai radikális esetleges növelése. A műtétek a szövettani vizsgálat szerint minden esetben radikálisnak bizonyultak. 3 betegnél észleltünk N1 nyirokcsomó-metasztázist, 5-nél pedig az N2 nyirokcsomók voltak érintettek. 4 betegnél 1-nél több intrapulmonális metasztázis igazolódott (2 metasztázis 3 esetben, 3 metasztázis 1 betegnél). 2 betegnél az áttét a primer tumorról ellentétes oldalon helyezkedett el. Az egyik esetben a metasztázis a primer tumor műtétét követően 6 hónappal jelentkezett. A másik betegnél a primer tumor és a metasztázis szinkrón jellegű volt. A primer tumor eltávolítása után a metastasectomiát második ülésben végeztük el.

Az utánkövetés átlagos ideje 29,57 hónap (3–77 hónap) volt. Egy beteg sorsáról nem tudunk adatokat szerezni, így összesen 19 beteg túlélési adatait tudtuk feldolgozni (egy további beteg 30 napon belüli halálozás miatt nem szerepel a számításokban). A kumulatív túlélés meghatározására a Kaplan-Meier-módszert, a túlélési adatok összehasonlítására a log-rank tesztet használtuk. A különbségeket  $p < 0,05$  értéknél tartottuk szignifikánsnak. Statisztikai számításokra az SPSS 11.0-ás programot (SPSS Inc.) használtuk.

## Eredmények

### Túlélési eredmények

Az egész beteganyagra vonatkozó 5 éves túlélés 21%, az átlagos túlélési idő (MST) 29,5 hónap volt (1. ábra, 2. táblázat).

Szignifikáns különbséget találtunk a nyirokcsomó-negatív és -pozitív betegek között, ahol az 5 éves túlélés N0 betegeknél 30,7%, N1/2 státusú betegeknél pedig 0% ( $p = 0,017$ ) volt, az átlagos túlélési idő (MST)  $38,3 \pm 24$  hónap (N0), ill.  $10,5 \pm 8,8$  hónap (N1/2) ( $p = 0,014$ ) (2. ábra, 2. táblázat). A III/B stádiumú betegek 5 éves túlélése és átlagos túlélési ideje szignifikánsan jobb, mint a IV. stádiumú betegeké (30% vs. 11,1%,  $p = 0,025$ ,  $40,1 \pm 24,1$  hónap, vs.  $17,8 \pm 19,1$  hónap,  $p = 0,04$ ) (3. ábra, 2. táblázat).

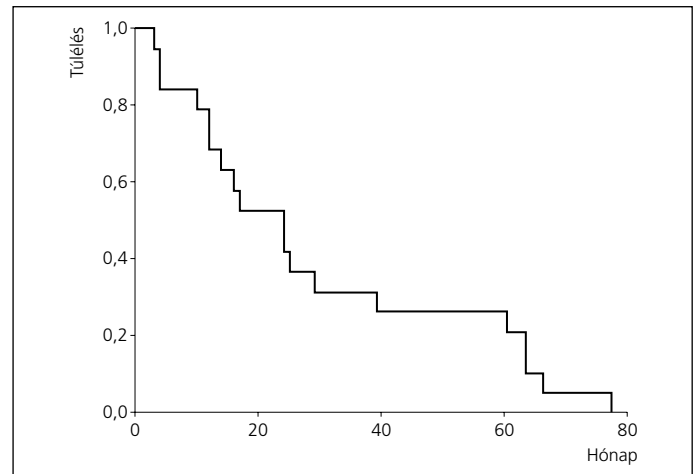
1. táblázat.  
Intrapulmonális metasztázist adó primer malignus tüdőtumor miatt operált betegcsoport jellemzői

N = 21	
Nem	
Férfi	17
Nő	4
Stádium	
III/B	11
IV	10
Nyirokcsomó-metasztázis	
N0	13
N1	3
N2	5
Szövetten	
laphámcarcinoma	7
adenocarcinoma	11
nagysejtes carcinoma	2
carcinoid	1
Metasztázisok száma	
1 metasztázis	17
2 vagy több metasztázis	4
Műtétek	
lobectomia	11
pulmonectomia	5
lobectomia + ékreszekció	3
bilobectomia	1
többszörös ékreszekció	1
Metasztázis megjelenése	
szinkrón	20
metakrón	1
Metasztázis helye IV. stádiumban	
primer tumorról azonos oldalon	8
primer tumorról ellentétes oldalon	2

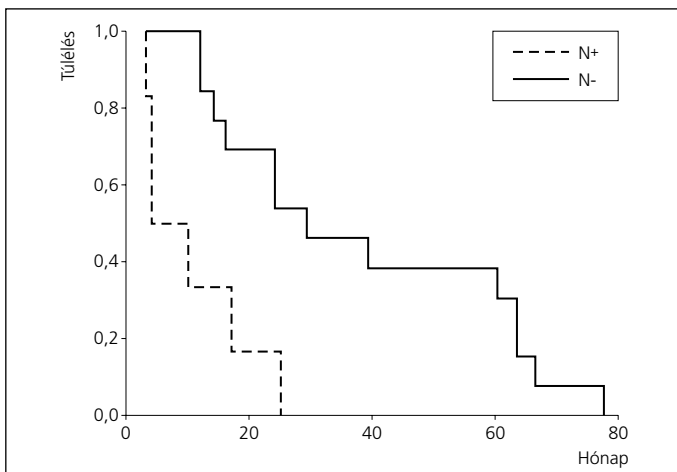
2. táblázat. Átlagos túlélési idő intrapulmonális áttétet adó malignus tüdőtumor reszekciója után

Átlagos túlélési idő (hónap)		
Összes beteg	29,5	
T4N0M0 stádiumú betegek	49	
pN0	38,3	p = 0,014
pN1-2	10,5	
III/B	40,1	p = 0,04
IV	17,8	
1 metasztázis	35,2	p = 0,045
2 vagy több metasztázis	8,5	
Laphámcarcinoma	37	p = 0,144
Adenocarcinoma	19,3	
Érinvázió kimutatható	36,3	p = 0,482
Érinvázió nem mutatható ki	26,4	
Nyirokér-invázió kimutatható	20,2	p = 0,372
Nyirokér-invázió nem mutatható ki	32,9	
Pleurális érintettség kimutatható	15	p = 0,086
Pleurális érintettség nem mutatható ki	32,3	

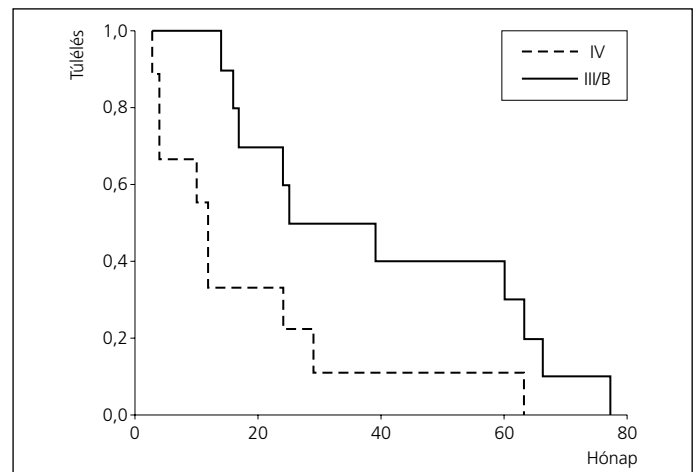
1. ábra. Intrapulmonális metasztázist adó tüdőrákos esetek túlélése radikális műtét után. A kumulatív 5 éves túlélés 21%.



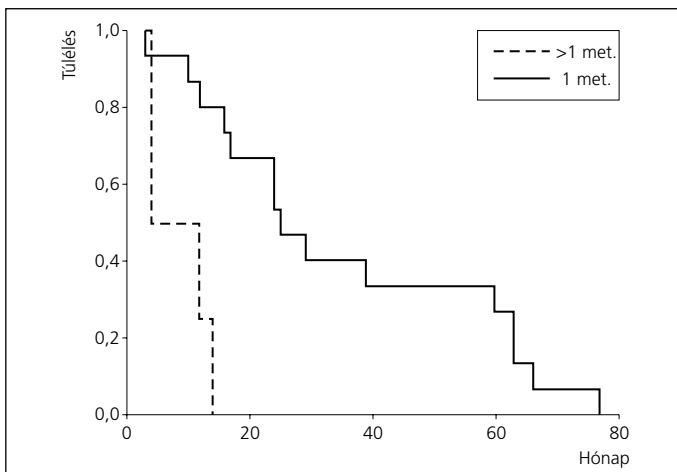
2. ábra. Intrapulmonális metasztázist adó tüdőrák kumulatív túlélése nyirokcsomó-metasztázist adó (N+) és nem adó (N-) esetekben (p = 0,017)



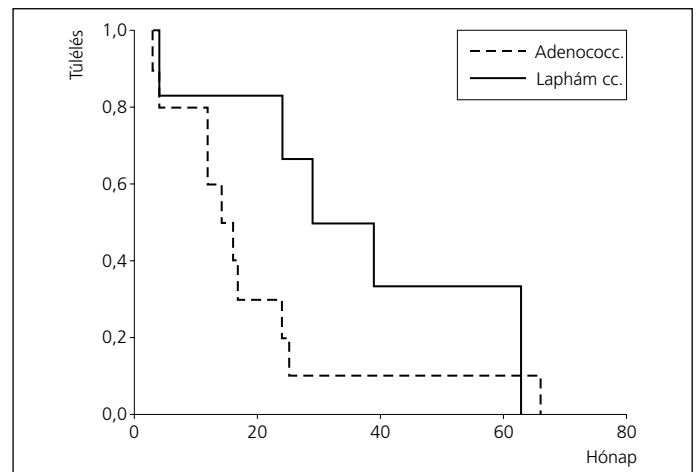
3. ábra. Intrapulmonális metasztázist adó tüdőrák kumulatív túlélése a metasztázis helye alapján (azonos lebeny: III/B, másik lebeny: IV) (p = 0,025)



4. ábra. Intrapulmonális metasztázist adó tüdőrák kumulatív túlélése a metasztázisok száma alapján (p = 0,036)



5. ábra. Intrapulmonális metasztázist adó tüdőrák kumulatív túlélése szövettani típus alapján (p = 0,197)



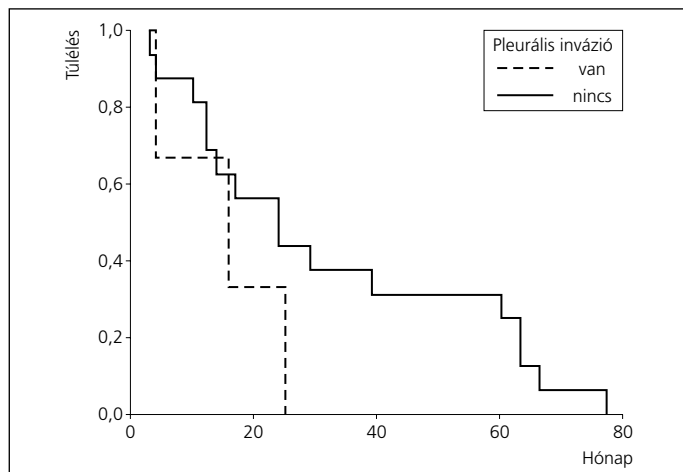
Rontotta a túlélés esélyeit, ha metasztázisok száma egynél több volt (1 metasztázis: 26,6%, 1-nél több metasztázis: 0%,  $p=0,036$ , 1 metasztázis: 35,2 hónap, 1-nél több metasztázis: 8,5 hónap,  $p=0,045$ ) (4. ábra, 2. táblázat).

Az 5 éves túlélést és az átlagos túlélési időt tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a szövettani típus (laphámcarcinoma: 33,3%,  $37 \pm 23,1$  hónap, adenocarcinoma: 10%,  $19,3 \pm 17,9$  hónap) (5. ábra, 2. táblázat). A 6. ábra mutatja, hogy a pleurális érintettség nem befolyásolja az 5 éves túlélést. Hasonlóan sem az ér-, sem a nyirokér-invázió nem jelent negatív hatást a betegek sorsára (7, 8. ábra). E szövettani jellemzők alapján az átlagos túlélésben sem lehetett különbséget kimutatni (2. táblázat).

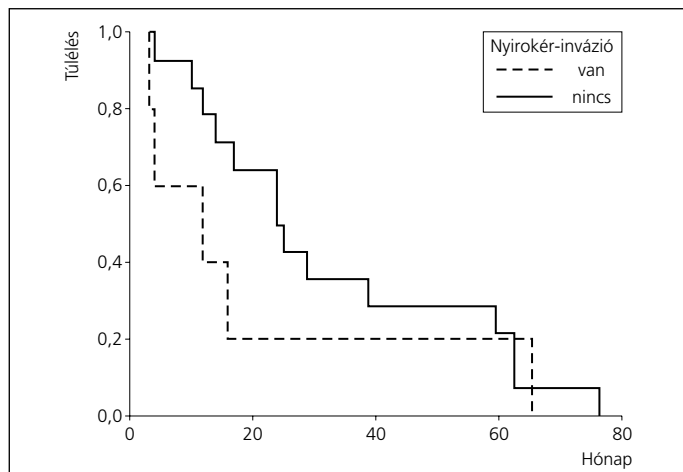
3. táblázat.  
Szövődmények és halálozás intrapulmonális metasztázist adó tüdőrák műtétei után

N=6	
Pneumothorax	2
Mellkasi haematoma	1 (reoperáció)
Kardiális elégtelenség	2
Sepsis	1 (+)

6. ábra. Intrapulmonális metasztázist adó tüdőrák kumulatív túlélése pleurális érintettség vagy ennek hiánya alapján ( $p=0,232$ )



8. ábra. Intrapulmonális metasztázist adó tüdőrák kumulatív túlélése a nyirokér-invázió jelenléte vagy hiánya alapján ( $p=0,357$ )



Külön megvizsgáltuk azon 7 beteg túlélési adatait, akiknél egy metasztázist találtunk egy lebenyen belül és nem voltak nyirokcsomóáttétek. Az 5 éves túlélés 42,8%, az MST 49 hónap volt (9. ábra).

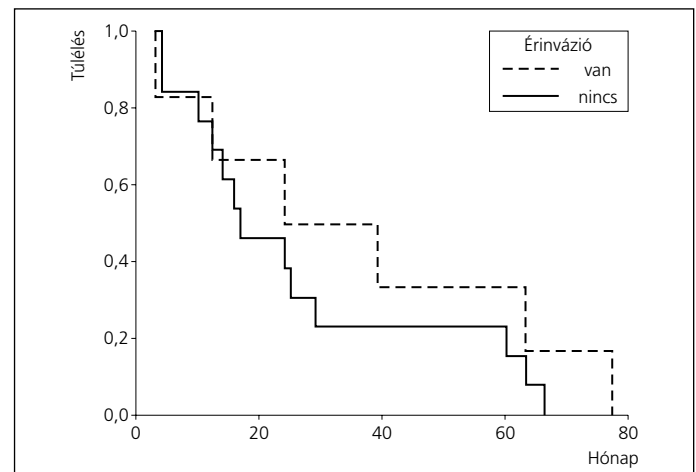
### Szövődmények

6 (28,5%) betegnél észleltünk a posztoperatív szakban szövődményt, közülük egy halt meg sepsis miatt (4,7%). Egy reoperációt végeztünk mellkasi haematoma miatt (3. táblázat).

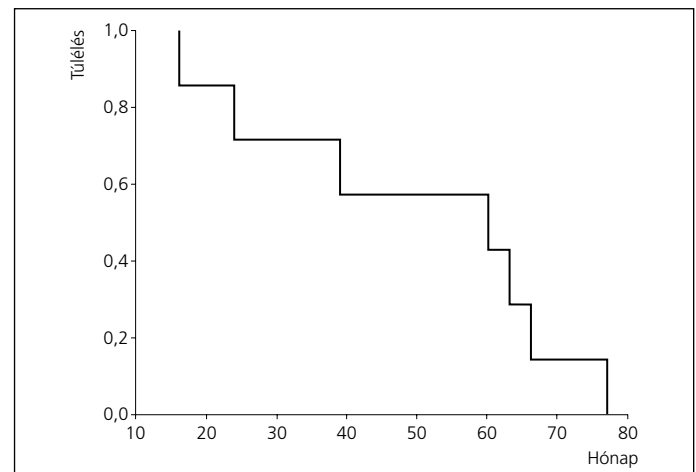
### Megbeszélés

A tüdőrák intrapulmonális metasztázisainak kialakulása többféle mechanizmussal jöhet létre, beleértve a haematogen, lymphogen és intraluminális szóródást. Az azonos oldali metasztázis megjelenésének egyik lehetséges mechanizmusa, hogy a primer tumorból a nyirok- vagy vérereken keresztül a dagantsejtek a periféria felé sodródhatnak. Ezt alátámasztja az is, hogy az intrapulmonális metasztázisok az esetek több mint 2/3-ában ugyanabban a lebenyen alakulnak ki, ahol a primer tumor van (4). Ha a primer tumor közepesen vagy rosszul differenciált,

7. ábra. Intrapulmonális metasztázist adó tüdőrák kumulatív túlélése az érinvázió jelenléte vagy hiánya alapján ( $p=0,344$ )



9. ábra. Egy intrapulmonális metasztázist adó T4N0M0 stádiumú tüdőrák kumulatív túlélése. Az 5 éves túlélés 42,8%.



illetve a daganat a pleurát eléri, akkor még a klinikai I/A stádium esetén is gyakran kimutathatók mikrometasztázisok az elsődleges daganat közelében (12). A primer tumor mellett megjelenő elváltozások egyértelműen rontják a túlélés esélyét (3). A tényleges intrapulmonális metasztázisokat fontos megkülönböztetni a második primer tüdőtumortól, mert ez utóbbiak prognózisa jóval kedvezőbb (2, 9).

Irodalmi adatok szerint az intrapulmonális metasztázisok előfordulása operált beteganyagban 1,2–10% és leggyakoribbak adenocarcinoma esetén (5, 8, 10, 11).

Tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy a műtéti kezelés befolyásolja-e azon esetek prognózisát, ahol a primer tüdődaganat intrapulmonális metasztázist ad, és milyen tényezők játszhatnak szerepet a prognózis meghatározásában.

Az egész beteganyagra vonatkoztatva az 5 éves túlélés 20 és 30% között mozog a különböző szerzők munkáiban (3, 5, 10, 11), hasonlóan a mi eredményeinkhez. Nakajima és munkatársai eredményei szerint a jól differenciált adenocarcinomák bizonyos csoportjában az 5 éves túlélés eléri a 100%-ot, a többi esetben azonban 0% (8). A jó eredmény oka azonban az is lehet, hogy az adenocarcinomás esetek közé sorolja a multicentrikus bronchioloalveolaris carcinomákat, amelyeknél nem metasztázisról van szó.

A túlélési adatok összevethetőek a III/A stádium sebészi kezelésének eredményével is. Felvetődik azonban az kérdés is, hogy helyes-e a III/B, ill. IV. stádiumba sorolni azokat az eseteket, ahol intrapulmonális áttét van. Ez az állapot inkább lokálisan előrehaladott tüdőtumornak felel meg, mint valódi távoli áttétnek. Az előrehaladott betegséget figyelembe véve, kielégítő eredménynek tartható, hogy bizonyos feltételek teljesülése esetén (nyirokcsomó-negativitás, egy metasztázis a primer tumorról megegyező lebenyben) az 5 éves túlélés meghaladja a 40%-ot is.

Valószínűleg a kis esetszámokkal magyarázható, hogy a lehetséges prognosztikai tényezők megítélésében az irodalom nem egységes. Saját vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy a nyirokcsomó-metasztázisok (N1/N2) megjelenése kedvezőtlenül befolyásolja a gyógyulás esélyeit. Ez az eredmény egybevág több korábbi vizsgálat eredményével (8, 10), bár Fukuse anyagában nincs különbség az eltérő N státusú betegek között (5). Hasonlóan bizonytalan annak megítélése, hogy rontja-e a prognózist az, ha metasztázis más lebenyben van, mint a primer tumor (5, 10). Nem találtunk összefüggést a túlélés és a szövettani típus között. Okada az adenocarcinomás betegeknél jobb túlélést észlelt, mint laphámcarcinoma esetén (10), míg Fukuse anyagában a szövettani típus nem befolyásolja a túlélést (5). Az ér- és nyirokér-invázió jelenléte tűnik egyértelműen rossz prognózisúnak (5, 8), bár saját vizsgálataink során ilyen összefüggést nem tudtunk igazolni.

A kis esetszám miatt nem tudunk állást foglalni annak tekintetében, hogy kedvezőtlen prognosztikai faktornak tekinthető-e az, ha metasztázis a primer tumorról ellentétes oldalon jelenik meg. Mindkét ilyen betegünk a metasztazektómiát követően már több mint 5 éves túlélő, ezért egyelőre nem osztjuk

azt a véleményt, hogy ilyen műtétek onkológiai értéke csekély (1). A szövettanilag igazolt intrapulmonális áttétek esetén az adjuváns kemoterápiát obligátnak tartjuk.

A szövődmények és a halálozás magasabb aránya valószínűleg az előrehaladott betegségnek köszönhető, de az eredmények tükrében ez a kockázat elfogadhatónak tűnik.

Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy az intrapulmonális metasztázist adó primer tüdőtumorkor jó túlélési eredményekkel operálhatóak, elsősorban bizonyos feltételek teljesülése esetén (nyirokcsomó-negativitás, azonos lebenyben lévő 1 metasztázis). A kis esetszámok miatt a prognosztikai faktorok pontosabb és egyértelműbb meghatározása egyelőre sikertelen. Ennek megoldására célszerű lenne egy multicentrikus vizsgálatsorozat elindítása, ahol kellő számú beteg adatait feldolgozva, pontosabb képet kaphatnánk a túlélést befolyásoló tényezőkről. A túlélési eredmények alapján felmerül, hogy az intrapulmonális metasztázist adó tüdőtumorkor TNM besorolását meg kellene változtatni, és nem abba a csoportba kellene sorolni, mint az extrathoracalis metasztázist adó daganatokat. Az előrehaladott tumorstádium és a többszörös ill. nagyobb reszekciós műtétek nagyobb aránya miatt a szövődmények és halálozás aránya nagyobb lehet az átlagnál.

## Irodalom

1. Csekeő A. Változások a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) sebészi kezelésének algoritmusában. Magyar Onkológia 44:203-209, 2000
2. Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, et al. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 99:769-778, 1990
3. Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, et al. Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. J Thorac Cardiovasc Surg 97:504-512, 1989
4. Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y, et al. Blood and lymphatic vessel invasion as prognostic factors for patients with primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung with intrapulmonary metastases. Cancer 76:2464-2470, 1995
5. Fukuse T, Hirata T, Tanaka F, et al. Prognosis of ipsilateral intrapulmonary metastases in resected nonsmall cell lung cancer. Eur J Cardio-thoracic Surg 12:218-223, 1997
6. Martini N, Melamed R. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 70:606-612, 1975
7. Mountain CF. Revision in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710-1717, 1997
8. Nakajima J, Furusa A, Oka T, et al. Excellent survival in a subgroup of patients with intrapulmonary metastasis of lung cancer. Ann Thorac Surg 61:158-163, 1996
9. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Operative approach for multiple primary lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 115:836-840, 1998
10. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Evaluation of TNM classification for lung carcinoma with ipsilateral intrapulmonary metastasis. Ann Thorac Surg 68:326-331, 1999
11. Shimizu N, Ando A, Date H, et al. Prognosis of undetected intrapulmonary metastases in resected lung cancer. Cancer 71:3868-3872, 1993
12. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Predictors of lymph node and intrapulmonary metastasis in clinical stage IA non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg 72:352-356, 2001
13. Takahashi T, Hashimoto K, Nagashima Y. Micrometastasis in resected lung of lung cancer patients. Lung Cancer 17:21-29, 1977
14. Yoshino I, Nakanishi R, Osaki T, et al. Postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer with synchronous ipsilateral intrapulmonary metastasis. Ann Thorac Surg 64:809-813, 1997