

多發性原發肺癌的手術治療觀點

蔡秉中 黃建勝*

摘要

肺癌高居全球及臺灣主要的癌症死因之首。近年來由於低劑量電腦斷層的推廣，越來越多的多發性原發肺癌(multiple primary lung cancer)被診斷出來。多發性原發肺癌與轉移性肺癌不同，多發性的癌徵並不是癌細胞從血液、淋巴循環或其他路徑從肺葉(原發肺癌)擴散至同一或其他的肺葉(其他肺癌)，而是獨立事件以及個體，若經由標準劑量胸部電腦斷層或術前的正子攝影評估無其他部位轉移，多數可由手術切除而達到治療的目的。了解肺部癌症的相關分類，有助於我們對其選用更合適的治療方式或預後追蹤，並針對病患採取最佳的治療模式。

關鍵字：低劑量電腦斷層(low-dose chest CT)、同時多發性原發肺癌(synchronous multiple primary lung cancers, SMPLC)、轉移性肺癌(intra-pulmonary metastasis)

前言

肺癌目前仍高居全球及臺灣主要的癌症死因之首。近年來由於低劑量的電腦斷層(low-dose chest CT, LDCT)檢驗相較於傳統X光的檢驗已經被證實能減少歐美地區所謂高危險族群(每天抽一包菸且菸齡>35年)約20%的肺癌相關死亡率。因此愈來愈多的患者接受低劑量電腦斷層的篩檢。也由於低劑量電腦斷層篩檢的推廣，越來越多的早期肺癌被診斷出來。於此同時，也有愈來愈多的多同時多發性原發肺癌(synchronous multiple primary lung cancer, SMPLC)因此被診斷出來。

文獻上多發性原發肺癌的發生的機率約為0.2%至20%，依各家醫學中心的病患族群或地區有所不同而出現差異。同時多發性原發肺癌最早的定義是由Dr. Martini and Melamed於1975年所提出。¹當初所提出的定義包括：

1. 同時出現屬於不同種類組織型態的肺癌，如肺腺癌和肺鱗狀上皮細胞癌
2. 雖然是同一種組織型態的肺癌，但是需符合下列條件：
 - (1)起源於不同的部位(如不同側，不同肺葉)
 - (2)無局部或縱隔腔的淋巴結轉移
 - (3)無遠端轉移

然而現今由於醫療診斷的進步，又通常會加上

3. 組織型態相同的肺癌，但是有不同的組織次形態(如肺腺癌的histologic subtyping)
4. 肺癌的基因檢測形態不同等等。

而目前針對同時多發性原發肺癌的發生時間定義是以一開始的電腦斷層即有發現或是兩年內相繼發生的肺癌較為醫學界所接受。換句話說，若為兩年之後才發生的肺癌，且已排除轉移或復發的可能時，一般則定義為繼發型(metachronous)多發性肺癌，此種類型的肺癌則不在本篇文章的討論內。

第二原發性肺癌或多發性原發肺癌

依上述Martini and Melamed診斷的標準，

臺北榮民總醫院外科部胸腔外科臨床研究醫師

*臺北榮民總醫院外科部胸腔外科主治醫師

為了區分為相同的腫瘤或者是不同的癌癥，通常是經由臨床上有經驗的胸腔外科醫師或肺癌多團隊會議討論，根據影像的相似度、病史、相關危險因子、手術術前取得的病理切片報告或有限的病理檢體做分析²(如表1、圖1)，去判斷多顆的腫瘤是屬於第二原發性肺癌(second primary lung cancer)/多發性原發肺癌(multiple primary lung cancer)，或是肺與肺之間的轉移性肺癌(separate tumor nodule)。

同時多發性原發肺癌在現行的肺癌臨床分期必須個別分類，不論是腫瘤大小(T: tumor)、淋巴結(N: node)、轉移(M: metastasis)都需依據各個原發性肺癌做分期；舉例來說，病患甲胸部電腦斷層上有一個2.2公分的右上肺葉鱗狀上皮細胞癌，一個3.5公分的左上肺葉肺腺癌，合併有左側肺門淋巴結腫大，經氣管鏡超音波切片證實為肺腺癌淋巴轉移，在其他影像或核醫檢查並無

表1

	第二原發性肺癌 second primary lung cancer	多發性毛玻璃病灶 multifocal GGNs	轉移性肺癌 separate tumor nodule
影像	兩個或多個不同區肺腫瘤	多發性毛玻璃病灶，或亞實質病變(subsolid)	典型性肺癌伴隨實質性影像變化(solid)
病理	病理評估為不同型態或不同亞型(subtype)	多為早期的肺腺癌如伏壁生長主型肺腺癌(lepidic subtype)	病理綜合評估為相同的細胞型態
期別分期	每個肺癌為不同的分期	每個病灶為不同的分期	同側同一部位(肺葉)；IIB期 同側不同部位(肺葉)；IIIA期 同時雙側的肺癌；IV期
觀念	獨立、不相關的癌症	不同、同質性高	單一病灶、為肺與肺之間的轉移

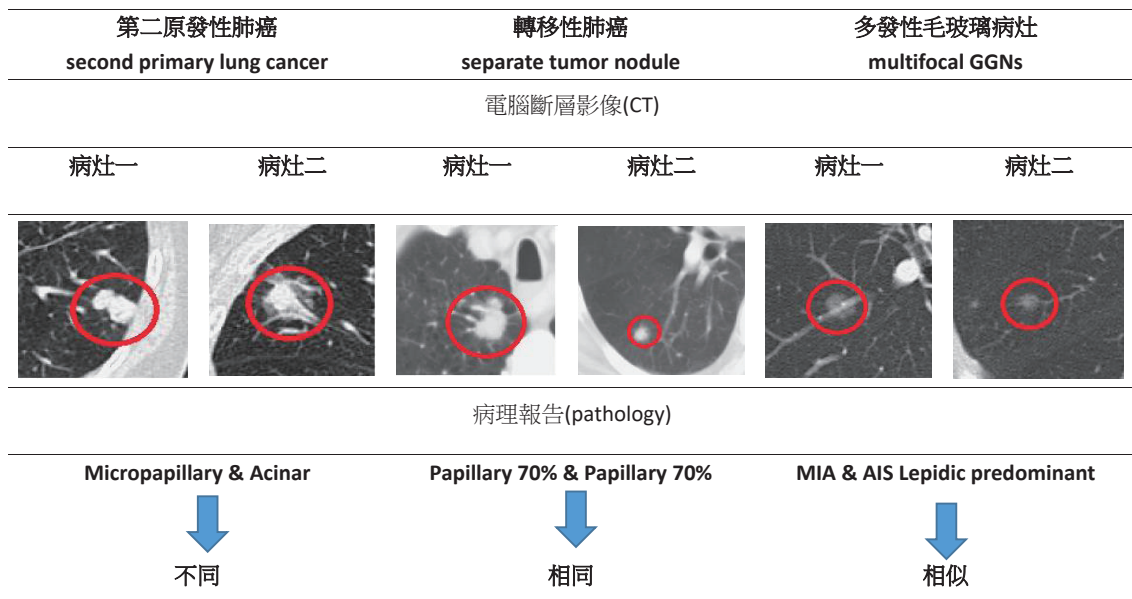


圖1

其他淋巴結或遠端處轉移時，這個病人的臨床癌症期別分別為右上肺葉鱗狀上皮細胞癌T1cN0M0(IA3期)、左上肺葉肺腺癌T2aN1M0(IIIB期)。

手術切除治療目前仍是早期非小細胞肺癌治療的主要治療模式。一般單一(solitary)肺癌的臨床期別可分為I, II, III, IV期。一般而言(而非絕對)，第I, II期的肺癌以手術切除方式治療的預後較好；第III, IV期肺癌則以全身性的治療為主。目前針對同時多發性原發肺癌的治療則是建議把多發性原發肺癌中個別腫瘤的肺癌期別分開來看待。治療的策略則是建議以多發性肺癌中較為嚴重的肺癌期別為主要的治療考量。^{3,4}若最嚴重的肺癌期別仍未達第III期，仍建議和治療單一肺癌的準則一樣，對這類肺癌採取適當的手術治療。本科之前的研究⁵也顯示了97個無淋巴結轉移的多發性原發肺癌於2001年至2011年接受手術治療的病患，其3年和5年的整體存活率(overall survival, OS)分別為83.1%和69.6%。另外，若以最嚴重的期別代表多發性原發肺癌的期別時，也發現多發性原發肺癌的手術預後和相對應期別的單一(solitary)肺癌的手術治療預後相當。臨床實務上，同時多發性原發肺癌的臨床期別常常被過度診斷，進而被當作IIIA(同側不同肺葉)或IVA(雙側)期的晚期期別來治療，錯失以手術治療的選擇機會。

至於手術切除的範圍大小，一樣也是和治療單一肺癌的準則一樣，該作肺葉切除(lobectomy)即做肺葉切除；可以符合做肺節切除(segmentectomy)或肺葉楔狀切除(wedge resection)即做部分肺葉切除手術。若多發性原發肺癌因腫瘤大小或癌症分期，須做雙側肺葉切除，一般建議兩次的手術區隔至少4到6周，⁶手術間隔期間做好胸部呼吸復健訓練，呼吸功能恢復，減少術後併發症與不適及呼吸衰竭的機率。

轉移性肺癌

根據國際肺癌研究協會(The International

Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)的資料庫統計，⁷大約有2~3%的肺癌是轉移性肺癌(separate tumor nodule or intrapulmonary metastasis)，實質(solid)的原發肺癌在影像上有其他顆實質肺結節，且在病理型態、亞型態，甚至是病理基因型態是完全一致的，也就是在腫瘤發育的過程中，癌細胞從原發肺癌區，經血液或淋巴循環從肺葉擴散至同一或其他的肺葉。與同時多發性原發肺癌不同，屬於同一種肺癌來源，依現行國際施行的肺癌分期為例(第8版TNM分期)，同側同一部位(肺葉)的肺癌定義為IIIB期，同側不同部位(肺葉)的肺癌定義為IIIA期，同時雙側的肺癌被定義為第4期(IVA)轉移性肺癌，病人的整體存活率(OS)與無惡化存活期(progression-free survival)便會隨著肺癌的期別上升而惡化。

在決定手術或全身性治療(包括化學治療、標靶藥物治療、免疫治療等等)等治療方式之前，轉移性肺癌需與多發性原發肺癌以及多發性毛玻璃病灶(multifocal GGNs)做區別，經專業的肺癌多專科團隊(影像、核醫、胸腔外科、胸腔內科、放射腫瘤科、病理科等醫療專家組成)評估討論，包含可能的針對不同腫瘤施行切片檢驗(電腦斷層切片、超音波切片-臨床上少用)、淋巴結取樣(經支氣管超音波切片、縱膈腔鏡淋巴取樣)等方式，經肺癌期別評估下若符合手術切除的適應症，原發肺癌部位以肺葉切除手術(anatomical lobar resection)與淋巴結廓清手術(radical lymph node dissection)，其餘轉移肺癌以減少肺臟切除範圍(sublobar resection)為主，不論最終病理報告有無淋巴結轉移，除了局部性治療外，通常須加上輔助性全身性治療。若是第III, IV期肺癌則以全身性的治療為主，取代立即性的手術切除治療。

多發性毛玻璃病灶

除了同時多發性原發肺癌的被診斷的愈來愈多外，同時多發性原發肺癌其中的

一個形態就是多發性毛玻璃病灶(multifocal GGNs)。根據眾多的文獻報告指出，多發性毛玻璃病灶的手術切除預後極為良好，5年的無疾病復發率為幾乎均為100%。手術治療的原則和上述同時多發性原發肺癌的治療原則一樣--以多發性毛玻璃病灶中最高級(影像中最實質化)的毛玻璃病灶為主要的治療考量，也就是等同於單一顆毛玻璃病灶的處理原則。若此一毛玻璃病灶符合手術處理的建議時，再進行手術切除。有關毛玻璃病灶的處理準則(合時才需要切除)則不在本文章的討論內。

多發性毛玻璃病灶手術切除下來的病灶多為非常早期的肺腺癌如伏壁生長主型肺腺癌(lepidic predominant adenocarcinoma)，微小侵犯性肺癌(minimal invasive adenocarcinoma)和原位癌(adenocarcinoma in situ)，預後相當良好。可以切除的部位在不損及過多的肺功能下，容易切除則切除。至於手術無法根除(或不容易切除的部位一需損失太多的肺功能；例如接近肺門中心)的小病灶，則建議等期有變大的趨勢再考慮作處理。針對無法切除乾淨的多發性毛玻璃病灶的病患採取輔助性的化學治療或標靶藥物，目前文獻大多無明顯治療效果。

結論

同時多發性原發肺癌需與轉移性肺癌作區隔。實務上，不同的臨床期別判斷會導向不同的治療方式的選擇。現今醫學以及精準醫療評估方式的進步，肺癌多專科團隊會依據肺癌腫瘤的型態建議最合適的治療方式。

參考資料

1. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung

- cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:606-12.
2. Detterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, et al. IASLC Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards; Multiple Pulmonary Sites Workgroup; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Classification of Lung Cancer with Separate Tumor Nodules in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:681-92.
3. Yu YC, Hsu PK, Yeh YC, et al. Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: similar to the stage-matched solitary primary lung cancers? *Ann Thorac Surg* 2013;96:1966-74.
4. Yu YC, Huang CS, Huang BS. Separate or intrapulmonary metastasis? *J Thorac Dis* 2018;10:S3128-30.
5. Tsai PC, Liu C, Yeh YC, et al. Prognostic histologic subtyping of dominant tumor in resected synchronous multiple adenocarcinomas of lung. *Sci Rep* 2021;11:9539.
6. Waller DA. Surgical management of lung cancer with multiple lesions: implication of the new recommendations of the 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Dis* 2018;10:S2686-91.
7. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:639-50.