

新型冠状病毒肺炎防控期肺癌诊疗的合理化思考^{*}

封明霞,何 勇[△]

(陆军特色医学中心呼吸与危重症医学科,重庆 400042)

[摘要] 自 2019 年底开始,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全国范围内蔓延,不但影响了人们的生产、生活,更是严重威胁着人们的生命健康。广大肺癌患者的常规诊治也受到疫情的影响。由于肺癌患者自身免疫力较低,尤其是正在接受治疗的患者,在诊治过程中既需要考虑其疾病的特殊性,同时也要兼顾疫情的影响。为此,本文参照我国最新版的肺癌临床诊疗指南并结合当前 COVID-19 疫情,对肺癌患者的诊疗提出了一些合理化的思考,供同行参考。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;肺肿瘤;靶向治疗;免疫治疗;化学治疗

[中图分类号] [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2020)14-0-0

Reasonable thinking of diagnosis and treatment of lung cancer during the period for preventing and controlling corona virus disease 2019^{*}

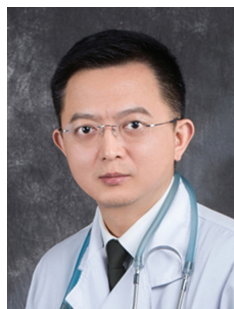
FENG Mingxia, HE Yong[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Army Medical Center, Chongqing 400042, China)

[Abstract] Since the end of 2019, the corona virus disease 2019 (COVID-19) has spread throughout our country, which not only affects people's production and life, but also seriously threatens people's health. The normal diagnosis and treatment of lung cancer patients are also been affected by the COVID-19 epidemic. Due to the low immunity of lung cancer patients, especially the part of patients undergoing chemotherapy, it is necessary to consider both the specificity of the disease and the impact of the COVID-19 epidemic during the diagnosis and treatment. To this end, this article put forwarded some rational advises on the diagnosis and treatment of lung cancer for peer reference, referring the latest version of guidelines for clinical diagnosis and treatment of lung cancer in China and combining the current COVID-19 epidemic.

[Key words] corona virus disease 2019; lung neoplasms; targeted therapy; immunotherapy; chemotherapy

py



何勇

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)席卷全国,不仅对人们的生产、生活造成了严重影响,对疾病的诊疗也提出了新的挑战。何健行团队对全国的新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者监测发现,肿瘤患者 COVID-19 发病率高于总人群(1.3% vs. 0.3%),且近期接受了化疗和手术的患者占相当比例;感染 SARS-CoV-2 的肿瘤患者发生重症的风险更高、恶化更快^[1]。因此,在对肺癌患者进行诊疗时,既需要考虑其肿瘤患者的特

殊性,同时也要兼顾疫情防控、医疗资源分配等多重因素的影响,为此,本文参照我国最新版的肺癌临床诊疗指南并结合当前 COVID-19 疫情,对肺癌患者的诊疗提出一些合理化的思考,供同行参考。

1 初治患者

1.1 肺磨玻璃密度影(GGO)^[2]患者

由于 GGO 的发展过程较慢,正常随访间隔多在 3~6 个月,甚至年度随访。因此,在当前疫情下,如就诊患者影像学为 GGO,并伴有明显呼吸道症状,应仔细阅读患者胸部 CT,根据患者流行病学史、血常规等相关检查,与 COVID-19 相鉴别;除外 COVID-19 的 GGO 患者,无论是纯磨玻璃密度(pGGO)还是混合磨

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81902352)。

作者简介:何勇(1972—),陆军军医大学大坪医院呼吸内科主任,教授、主任医师,博士研究生导师,中华医学会呼吸医师分会肺癌工作委员会委员、重庆市医学会呼吸专委会副主任委员,全国优秀中青年呼吸医师、重庆市学术带头人、重庆市优秀呼吸医师,担任《重庆医学》《柳叶刀·呼吸病学》《JCO》中文版等杂志编委,获得国家自然科学基金课题 6 项,在《Clinic Cancer Research》等杂志发表多篇 SCI 论文。**作者简介:**封明霞(1981—),主治医师/讲师,博士,主要从事肺癌靶向治疗耐药机制方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: heyong8998@126.com。

玻璃密度(mGGP)、无论结节大小,均可考虑门诊定期随访,间隔时间至少3个月,对于直径1 cm以下的GGO,可建议半年后复诊,再根据GGO的大小、实性成分、患者危险因素并结合疫情控制情况安排进一步的诊疗计划。

1.2 I~II期肺癌^[3]患者

对于早期肺癌患者,早期诊断、早期手术可得到更好的治疗效果。但是肿瘤本身的发生、发展需要一定的倍增时间,因此,根据疫情适当延后检查、择期手术,亦无不可。对于初诊的肺部单发占位的患者,胸部增强CT考虑I~II期的,建议先行全身正电子发射断层扫描(PET-CT)全身评估明确分期,拟近期完成手术者(1月内),完善术前检查及准备,在家隔离等待,术前完善咽拭子检测除外COVID-19;如近期内无法安排手术的,除居家隔离,预防疫情以外,还应与主管医生保持线上联系(电话、微信等方式),保持沟通与随诊。

1.3 IIIA期及部分局部晚期肺癌患者

IIIA期及部分IIIB期局部晚期的肺癌患者,受疫情影响,手术安排也可能会延期,故更推荐先接受新辅助治疗,控制肿瘤进展,创造更好的手术条件,待时机成熟后及时手术。小细胞肺癌的患者,推荐予以依托泊苷软胶囊院外口服治疗,每天100 mg,连续服用10 d停药,每3~4周重复,并注意定期复查血常规、肝肾功能。非小细胞肺癌的患者,建议明确基因状态:(1)驱动基因阳性者,推荐口服相应靶向药物治疗;(2)驱动基因阴性、程序性死亡受体配体1(PD-L1)表达大于或等于50%者,可采用派姆单抗单药治疗;(3)既无驱动基因突变、PD-L1表达又不高者,非鳞状非小细胞肺癌推荐化疗方案培美曲塞+铂类,鳞癌推荐白蛋白紫杉醇+铂类,既保证了治疗的效果,又能减轻化疗所致的不良反应。不建议为了追求疗效,采用联合化疗的方案,化疗联合免疫可明显加重患者不良反应,增加肺炎发生概率。需要注意的是,部分接受免疫治疗的患者可能会发生免疫相关性肺炎,在影像上与COVID-19较为相似,临床上难以区别,因此,要更为谨慎地对待接受免疫治疗的患者,建议治疗前后尽量做好个人防护、居家隔离、减少人员接触。

何健行团队的研究指出,肿瘤患者尤其近期接受了化疗的患者,COVID-19发生风险更高^[1],因此,在肿瘤治疗过程中,更要注意保护患者的免疫力,预防骨髓抑制的发生,适当放宽升白细胞药物的适应症。推荐患者口服升白细胞药物(利可君或地榆升白片)的同时,若患者既往治疗中出现过白细胞降低或治疗方案为含铂双药化疗,可提前使用长效升白细胞药物^[4](如聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液),一旦发生白细胞降低($<4 \times 10^9/L$),立即给予短效升白细胞药物(重组人粒细胞集落刺激因子),减少患者因

治疗后免疫力降低所致COVID-19。化疗建议1d方案,间隔时间可适当延长,并注意动态监测化疗不良反应,及时对症治疗。治疗2~3个月后评估病情,合理安排手术;如仍然不具备手术条件,可考虑口服抗血管生成药物(安罗替尼^[5])维持,停药1个月后进行手术治疗。这样既能维持有效的治疗效果至术前,也可最大程度地降低在当前形势下仓促手术导致患者感染COVID-19的风险。

1.4 晚期肺癌患者^[6]

对于初诊即为晚期的肺癌患者,除了明确病理以外,最重要的是明确分子诊断[包括驱动基因情况、PD-L1表达及肿瘤突变负荷(TMB)高低]。在当前疫情下,应尽量减少有创操作,可更多地采用血液基因检测的方式。对于驱动基因阳性的患者,推荐予以口服相应靶向药物治疗,既能保证良好的疗效,达到有效居家隔离,又能避免放疗所致骨髓抑制反复就诊、发生COVID-19。对于驱动基因阴性、PD-L1表达大于或等于50%,仍推荐派姆单抗单药治疗;其余非小细胞肺癌治疗方案同前述。因肺部和纵隔的放疗易引起放射性肺炎,与COVID-19存在影像学上难以鉴别的情况,需非常谨慎地采用。

合并有脑转移^[7]的患者,如暂无明显症状,可暂不行局部处理,密切随访,不建议晚期小细胞肺癌行预防性颅脑放疗;如合并颅内高压、脑膜刺激征等症状,可在全身治疗的同时予以甘露醇脱水,以及行必要的颅脑放疗[优选立体定向放疗(SRT)]。合并有骨转移^[8]的患者,如无明确症状,以全身治疗为主;如为多发骨转移、骨痛明显,可在止痛的同时,予以双磷酸盐治疗,预防严重骨相关不良事件(SREs);局部的顽固性骨痛,考虑局部放疗。

2 经治患者

2.1 术后随访

已行肺癌根治性手术的患者(I期除外),如基因检测提示驱动基因阳性,推荐口服相应靶向药物治疗;无基因突变者,可考虑术后口服抗血管生成药物辅助治疗,尽可能地减少住院时间、住院次数;确需行辅助化疗者,建议当地医院进行,治疗不超过4个周期。已经完成辅助治疗的患者,可考虑适当延长随访间隔时间:(1)术后2年内,控制在每半年1次;(2)术后2~5年,随访间隔不超过1年;(3)术后5年以上,年度随访,尽量减少医院暴露。建议患者就近就医,复查胸部CT、血常规、肝肾功能、肿瘤标志物等,不建议常规行骨扫描、核磁等检查。

2.2 靶向治疗

在严峻疫情下,各地医保政策已行适时调整,特病患者门诊可开具3个月的药物。对于行肺癌靶向治疗的患者,如病情稳定,建议每3个月门诊复诊1次,完善必要的血常规、肝肾功能、胸部CT检查,同时开具3个月的药物,在家口服药物治疗。对于病情进展

的患者,建议门诊采用血液 ctDNA 的检测,查找耐药原因,调整治疗方案;如未找到明确耐药位点或有效药物不可及时,建议联合口服抗血管生成药物(安罗替尼)继续治疗,定期门诊随访;如病情再进一步发展,可考虑改为院外口服依托泊苷软胶囊后线治疗,尽量减少就诊及住院时间。

2.3 免疫治疗与化疗

各省市有条件治疗的医院在疫情防护方面做得还是比较好的,所以对于正在接收免疫治疗或化疗的患者可以继续到就近医院进行治疗,不能够因此而耽误治疗。因为疫情管控、个人原因,治疗推迟数天或1周,也是允许的。特别需要指出的是,当患者出现发热,一定要除外 COVID-19,再行下一步诊疗。化疗后的维持治疗尽量简化,减少联合治疗,经治疗后处于稳定期的患者,建议口服抗血管生成药物维持;接受免疫治疗者,派姆单抗选用3周方案,而纳武单抗推荐4周方案,以减少患者来院次数。有条件的科室,应加强出院随访,及时了解患者出院后在家的情况、发现新问题,避免因住院时间缩短所致的不良事件的发生。

3 参加临床试验的患者

对于参加临床试验的患者,因其需要接受的随访较多,建议开展临床试验的中心,安排人员分项目建立患者微信或QQ群、专人专项统一管理,告诉患者近期应该做哪些检查、哪些检查可以在当地医院做、哪些检查是必须在参加临床试验的所在医院做,以减少人员流动、医患双方面对面接触,降低暴露风险。因条件限制,临床试验中心无法建立微信或QQ群,一定要打电话主动联系患者,保证临床试验的有序开展。

在当前 COVID-19 的背景下,应该遵循"加强人文关注、减少物资消耗"的原则,尽量减少患者就诊次数、就诊时间,就近就诊,尽量门诊解决、减少住院次数和时间,有计划地开展对肺癌患者的诊疗,既要保证患者的安全性和有效性,又要保证治疗的全程化和

个体化,节约医疗资源,保障一线抗疫。当然,也要根据各地疫情的不同、医疗资源分布的差异,结合患者的具体情况,因时因地因人而制订不同的治疗方案。

参考文献

- [1] LIANG W H, GUAN W J, CHEN R C, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China[J]. *Lancet Oncol.* (2020-02-14) [2020-02-15]. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(10):763-771.
- [3] 国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(3):100-120.
- [4] 江泽飞,许凤锐,樊菁,等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防乳腺癌患者化疗后中性粒细胞减少的多中心随机对照Ⅳ期临床观察[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(16):1231-1235.
- [5] 沈娟,陈雪琴,马胜林. 安罗替尼抗肿瘤作用研究进展[J]. *浙江医学*, 2019, 41(23):2556-2560.
- [6] 中国医师协会肿瘤医师分会. Ⅳ期原发性肺癌中国治疗指南(2020年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(1):1-16.
- [7] 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(1):1-12.
- [8] 董智,赵军,柳晨,等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2019年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(4):187-207.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-02-02)