

# 1 例重症肺癌患者的综合诊治经验\*

朱聪 贾茜玉 黄容 刘钧 谢志斌\*

武汉科技大学附属孝感市中心医院呼吸与危重症医学科, 湖北孝感 432000

**关键词**  $^{125}\text{I}$  粒子; 免疫治疗; 非小细胞肺癌

**中图分类号** R734.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220517

晚期重症肺癌是指因疾病本身各种相关原因, 或者在应用抗肿瘤药物后所导致患者体能状态(performance status, PS) 评分为 2~4 分, 但是存在极大可能性能够从现有的系统性抗肿瘤治疗手段中获益的ⅢB、ⅢC 及Ⅳ期肺癌患者<sup>[1]</sup>。本文报道 1 例重症肺癌患者的综合诊治经验, 为临床医师提供参考。

## 病例资料

患者男, 75 岁, 颜面浮肿 2 个月, 喘息 1 周。患者于 2018 年 8 月出现颜面部浮肿, 无发热、咳嗽等不适, 未引起重视; 10 月初出现喘息症状, 伴有胸闷、咯血等不适来院就诊。既往有高血压病史 1 年, 平素口服苯磺酸氨氯地平片控制血压。入院时查体: T 36.8℃, P 103 次/min, R 24 次/min, BP 150/90 mmHg, 血氧饱和度 95% (吸氧状态下), 轮椅推入院, 神志清楚, 精神差, 呼吸急促, 颜面浮肿, 颈软, 颈静脉可见怒张, 浅表淋巴结无肿大; 胸廓无畸形, 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿性啰音, 心率 103 次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 腹平软, 肝脾肋下未及, 双下肢无水肿。辅助检查: 入院后查血常规: 红细胞  $4.36 \times 10^{12}/\text{L}$ , 白细胞  $6.25 \times 10^9/\text{L}$ , 血小板  $245 \times 10^9/\text{L}$ ; 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 3 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶 29 U/L、总胆红素 20  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、直接胆红素 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、间接胆红素 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ; 肾功能: 肌酐 79  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、尿素 6.4 mmol/L; 凝血功能: PT 13.1 s、APTT 31.9 s、Fib 3.34 g/L、TT 12.7 s。癌胚抗原 1.96 ng/mL; 神经元特异性烯醇化 21.23 ng/mL; Cyfra 21~12.98 ng/mL; 鳞状细胞癌相关抗原 0.60 ng/mL。支气管镜检: 支气管黏膜炎症, 未见新生物。刷片结果: 可见稍增生之纤毛柱状上皮。完善胸部增强 CT 及引导下肺组织穿刺活检病理诊断: 肺鳞状细胞癌。免疫组化: CDX-2

(-), CK20(-), CK5/6(+), CK7(-), Villin(-), TIF-1(-), P40(+). PD-L1 表达[肿瘤细胞阳性比例分数(tumor cell proportion score, TPS)] 约为 80%。而驱动基因为阴性, 见图 1。胸部增强 CT 示: 前上纵膈占位, 右肺中叶多发结节, 中下叶膨胀不全, 见图 2。腹部 CT、头颅磁共振、全身骨扫描均未见转移灶。诊断为: 右肺原发性支气管肺鳞癌(cT4N2M0 ⅢC 期) 前纵膈转移? 上腔静脉综合征, PS 评分 3 分。

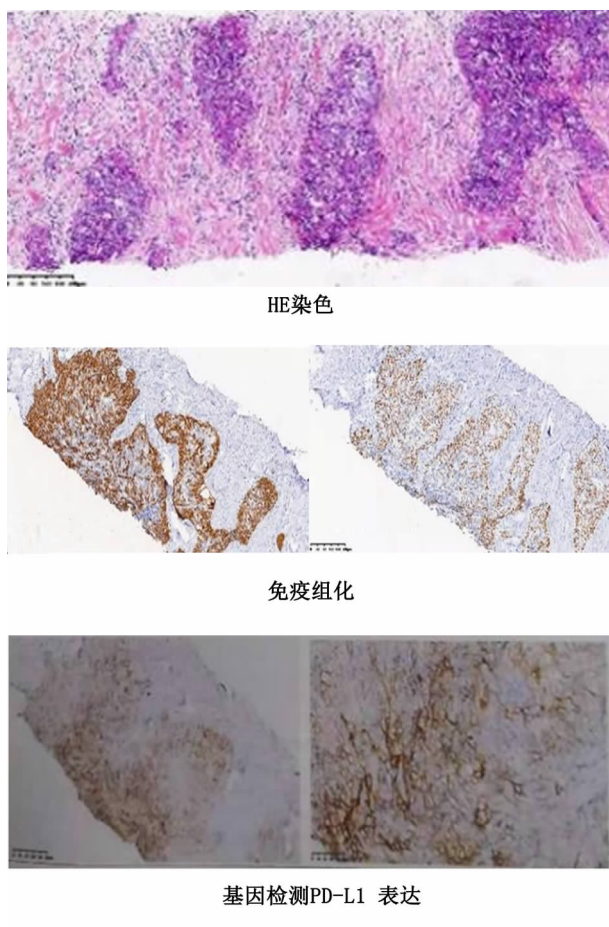


图 1 肺穿刺组织活检病理(10×10 倍镜下所见)

\* 基金项目: 联合基金立项项目 (No: WJ2019H156)

\* 通信作者: 谢志斌, E-mail: zhxie0113@163.com, 湖北省孝感市广场路 6 号



注:图2C为增强CT纵隔窗所示

图2 2018年10月4日入院时CT

患者入院时右肺多发转移灶并有纵隔转移而未行外科手术治疗,且因经济原因,患者拒绝行免疫治疗。为解决患者上腔静脉压迫,于2018年10月15日通过治疗计划系统制定 $^{125}\text{I}$ 粒子植入计划,患者前纵隔转移性病灶内植入15颗 $^{125}\text{I}$ 放射性粒子治疗,术后无气胸、胸腔积液等并发症。后分别于2018年10月17日、11月9日、12月1日、12月26日及2019年1月19日、2月13日行PP方案(培美曲塞0.8 g d1 + 奈达铂130 mg d1)化疗共6次。病程中患者有粒细胞减少,经对症处理后缓解。于2019年3月19日复查胸部CT示右肺中叶占位伴膨胀不全;前纵隔占位粒子植入术后改变,肿块较前明显减小,见图3。腹部CT、骨ECT及颅脑磁共振未见异常,提示肿瘤无转移,近期疗效为完全缓解(实体瘤临床疗效评价标准RECIST 1.1)。2019年6月25日、10月21日两次随诊复查,均未见病灶增大及转移,见图4~5。2020年8月13日再次来院复查胸部增强CT示前上纵隔粒子植入术后改变;双侧胸腔积液伴右肺膨胀不全,右肺纤维灶及多发结节,右侧胸膜增厚;右颈总静脉、上腔静脉闭塞并纵隔、颈部多发侧枝形成;左侧头臂干静脉内栓子形成,见图6。全身骨扫描提示:第5、9、11胸椎,左侧髌髌关节考虑骨转移。此时考虑病情已进展,分别于2020年9月11日、10月4日、10月26日、11月18日、12月10日及2021年1月2日、1月26日、2月20日、3月16日、4月9日、5月3日、5月26日、6月18日、7月10日给予患者信迪利单抗(sintilimab)200 mg 静脉滴注免疫治疗及胸腔内灌注重组人血管内皮抑制注射液(Endostatin 恩度)抗血管生成治疗;针对骨转移给予唑来膦酸(4 mg 静脉滴注)治疗。患者分别于2021年1月28日、2021年6月15日复查胸部CT提示胸腔积液完全吸收,肿块较前明显缩小,见图7~8。2020年12月19日、2021年3月16日复查全身骨扫描提示未见新病灶。患者病情得到明显缓解,现仍在继续免疫治疗中。

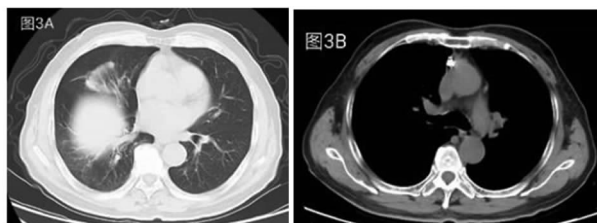


图3 2019年3月19日胸部CT

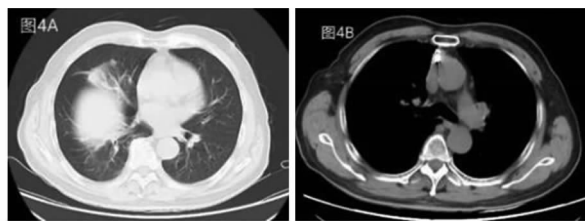


图4 2019年6月25日胸部CT

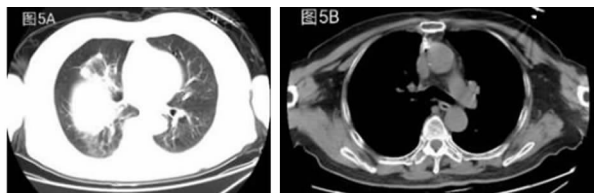
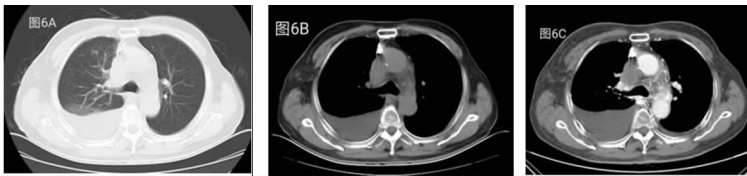


图5 2019年10月21日胸部CT

## 讨论

晚期重症肺癌的概念最早由秦茵茵等<sup>[1]</sup>对36例体力状况评分 $\geq 2$ 分的晚期非小细胞肺癌患者的临床分析而提出,谢展鸿、周承志等<sup>[2]</sup>在秦茵茵等的基础上进一步研究,并提出了晚期重症肺癌相关诊疗策略及治疗理念:诊疗策略上强调尽可能实现微创化动态监测靶点及疗效,必要时通过呼吸支持治疗来实现抗肿瘤治疗,尽可能将每一个药物的作用发挥极致,尽可能将每一个对患者有用的药都用到;具体治疗理念包括联合、交替、全局观、PS评分、药物的升降级、癌肺同治。由此可见,随着技术与理念的发展,以及治疗手段的多样化,呼吸专科在肺癌治疗中的优势也逐步凸显<sup>[3]</sup>。目前对于驱动基因阴性的非小细胞肺癌的免疫治疗研究,无论是关于帕博利珠单抗的KEYNOTE-024和KEYNOTE-042



注:图 6C 为增强 CT 纵隔窗,未见粒子脱入静脉腔内

图 6 2020 年 8 月 13 日胸部增强 CT

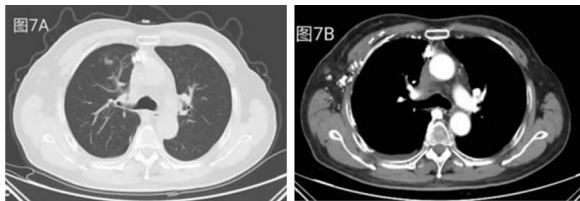


图 7 2021 年 1 月 28 日胸部增强 CT

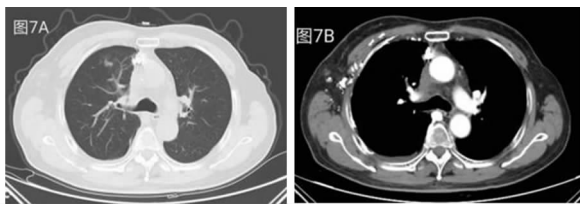


图 8 2021 年 6 月 15 日胸部增强 CT

研究,亦或关于纳武利尤单抗的 CheckMate017 和 CheckMate057 研究等,均证实了免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 单药治疗相对标准化疗在总生存期 (overall survival, OS)、客观缓解率 (overall response rate, ORR)、不良反应方面更具优势;而 KEYNOTE-407、KEYNOTE-189 等研究更是使得免疫联合化疗成为程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death protein -Ligand 1, PD-L1) TPS  $\geq 1\%$  的驱动基因阴性非小细胞肺癌患者的标准一线治疗<sup>[4]</sup>。目前我国信迪利单抗联合化学治疗的研究中也取得了可观的数据<sup>[5]</sup>。

本例患者入院时已出现明显上腔静脉压迫症状, PS 评分 3 分,考虑为晚期重症肺癌。此时亟需处理纵隔转移瘤对上腔静脉压迫,对于上腔静脉综合征的主要治疗方法有外科手术、血管内支架置入、放疗及靶向治疗。患者在 CT 引导下经皮肺穿刺活检<sup>[6]</sup>病理分子检测提示无靶点,且患者基础状况难以耐受手术。虽血管内支架植入可迅速缓解压迫症状但其无法消除纵隔病灶,且支架闭塞可能发生在治疗后的数月至数年<sup>[7]</sup>,增加患者死亡风险。而放疗治疗能减少肿瘤细胞再增殖,从而延长患者的生存时间,效果确切。但放射剂量既是影响疗效的最大因素,其毒副作用也是影响患者生存质量的重要因素,而<sup>125</sup>I 放射治疗最大的优势就是放射剂

量及范围的控制。<sup>125</sup>I 是一种放射性元素,其有效辐射距离仅为 1.7 ~ 2.0 cm,半衰期约为 59.6 天。<sup>125</sup>I 近距离放射疗法属于组织间的放射治疗,它是借助 CT、彩超或磁共振等影像学手段,经皮或内镜穿刺的方式将放射性粒子植入实体瘤组织内<sup>[8,9]</sup>,利用放射性粒子持续发射  $\beta$  或  $\gamma$  射线的特性,持续的低剂量连续杀伤和抑制周围的肿瘤细胞,而正常组织不受或仅有微小的损伤<sup>[10]</sup>,已被证实能有效的消除肿瘤或控制肿瘤体积的大小<sup>[11,12]</sup>。一份关于<sup>125</sup>I 近距离放疗的疗效和安全性的荟萃分析表明近距离放疗联合化疗可以显著提高临床疗效,改善晚期非小细胞肺癌患者的总生存率而不增加化疗并发症的发生率<sup>[13]</sup>。且多项研究已证实,放疗不仅在局部肿瘤微环境中有诱导免疫调节作用,而且可以增强全身性抗肿瘤免疫反应<sup>[14,15]</sup>。<sup>125</sup>I 粒子植入治疗既可缓解患者局部症状,联合化疗对患者长期生存率也有改善,考虑本例患者驱动基因为阴性,无法行靶向药物治疗,根据<sup>125</sup>I 植入指南<sup>[16]</sup>遂于 2018 年 10 月 15 日在 CT 引导下经皮穿刺于纵隔肿瘤内植入<sup>125</sup>I 粒子 15 粒,术后患者无明显气胸及出血等并发症,多次随诊复查病灶明显减小,上腔静脉阻塞症状明显得到缓解,肺内病灶无明显增大,无进展生存时间 (progression free survival, PFS) 达 22 个月。由于新冠疫情原因,患者中断治疗,在 2020 年 8 月 13 日患者来院复诊时胸部增强 CT 提示右肺癌性胸水伴骨转移及上腔静脉、头臂干静脉栓子形成,此时该患者已有肿瘤全身转移,考虑其肺组织活检检测提示 PD-L1 表达 (TPS) 约为 80%,结合患者的经济状况,我们推荐患者行信迪利单抗免疫治疗及恩度胸腔内注射治疗以及唑来膦酸针对骨转移治疗,治疗后随访至今共生存 34 个月,患者双侧胸水已吸收,肺内及纵隔病灶明显缩小, PS 评分为 0 分,现仍在接受免疫治疗,且生活质量较高。

回顾整个治疗过程,本例重症肺癌患者之所以获得较好的生存获益得益于对治疗基本原则及全程治疗策略的把控,在使用<sup>125</sup>I 粒子植入术缓解患者局部症状的同时,利用化疗联合免疫治疗方案使患

者得到长期缓解且高质量生存。此外,对一些不能耐受<sup>125</sup>I 粒子植入治疗的患者,也可以采取立体定向放疗( stereotactic body radiation therapy,SBRT),取得相同或相近的缓解效果<sup>[17]</sup>。同时,在肺癌治疗过程中病情有所进展或治疗效果较差时,重复取病理活检对指定新的治疗策略也是十分必要的<sup>[18]</sup>。

参考文献

1 秦茵茵,张德华,林心情,等. 36 例体力状况评分≥2 的晚期非小细胞肺癌患者的临床分析[J]. 中国肿瘤杂志,2017,39(11):855-861.

2 谢展鸿,周承志,秦茵茵,等. 晚期重症肺癌的诊疗策略[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(5):416-419.

3 李晓晨,谢敏,赵建平. 呼吸专科治疗肺癌的优势和策略[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(5):353-360.

4 李浩洋,王敬慧. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(2):131-140.

5 赵梓莹,邓家看,陈昱极,等. 信迪利单抗在非小细胞肺癌中临床研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2020,20(53):102-103.

6 黄海,郑臻,陈依林. CT 引导下经皮肺穿刺活检对肺周围结节的诊断价值[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(5):348-349.

7 Wei S,Liu J,Li X. A retrospective stenting study on superior vena cava syndrome caused by lung cancer[J]. Thorac Cancer,2020,11(7):1835-1839.

8 Xu T,Peng WD,Gu X,et al. Endobronchial ultrasound-guided Iodine-125 radioactive seed implantation as a novel therapy for mediastinal tumors[J]. Cancer Biother Radiopharm,2019,34(9):547-550.

9 Li JK,Yu M,Xiao YY,et al. Computed tomography fluoroscopy guided percutaneous <sup>125</sup>I seed implantation for safe effective and real time monitoring radiotherapy of inoperable stage T1 3N0M0 non small cell lung cancer[J]. Mol Clin Oncol,2013,1(6):1019-1024.

10 Cheng J, Ma S, Yang G. The Mechanism of computed tomography-guided <sup>125</sup>I particle in treating lung cancer[J]. Med Sci Monit,2017,23:292-299.

11 Cheng JZ, Ma SZ, Yang GH, et al. The mechanism of computed tomography guided <sup>125</sup>I particle in treating lung cancer[J]. Med Sci Monit,2017,23:292-299.

12 He Y, Li L, Liu JH, et al. Iodine-125 seed brachytherapy inhibits non-small cell lung cancer by suppressing epithelial-mesenchymal-transition[J]. Brachytherapy,2018,17(4):696-701.

13 Qiu H, Ji J, Shao Z. The efficacy and safety of iodine-125 brachytherapy combined with chemotherapy in treatment of advanced lung cancer: a meta-analysis[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2017,27:237-245.

14 Ko EC, Raben D, Formenti SC. The integration of radiotherapy with immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2018,24(23):5792-5806.

15 Daly ME, Monjazeb AM, Kelly K. Clinical trials integrating immunotherapy and radiation for non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol,2015,10(12):1685-93.

16 Zhang F, Wang J, Guo J. Chinese expert consensus workshop report: guideline for permanent iodine-125 seed implantation of primary and metastatic lung tumors[J]. Thorac Cancer,2019,10(2):388-394.

17 李文洁,金发光,袁灿亮,等. 同步加量调强放疗联合靶向药物治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 中华肺部疾病杂志,2020,13(4):507-509.

18 付翠平,黄静,陆远. 28 例治疗后进展肺癌重复活检的临床意义[J]. 中国肿瘤临床,2020,18(47):939-943.

(2021-08-05 收稿 2022-02-23 修回)

(上接第 400 页)

3 Zhang YB,Zhang ZZ,Li JX,et al. Application of pulse index continuous cardiac output system in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A prospective randomized study[J]. World J Clin Cases,2019,7(11):1291-1301.

4 帕提古丽·喀迪尔江,努尔阿米娜·喀迪尔江,穆叶赛·尼加提. 脉搏指示连续心排量监测仪在老年心力衰竭患者治疗中的研究进展[J]. 中国医师杂志,2019,21(11):1745-1748.

5 仇雪娟,朱淑芬. 脉搏指示连续心排量监测指导重症急性胰腺炎连续性血液净化治疗[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(6):497-498.

6 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.

7 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(4):397-404.

8 Vallabhajosyula S,Patlolla SH,Dunlay SM,et al. Regional Variation in the Management and Outcomes of Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock in the United States[J]. Circ Heart Fail,2020,13(2):e006661.

9 Ouwenel DM,Eriksen E,Sjaauw KD,et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction[J]. J Am Coll Cardiol,2017,69(3):278-287.

10 Kobe J,Mishra N,Arya VK,et al. Cardiac output monitoring: Technology and choice[J]. Ann Card Anaesth,2019,22(1):6-17.

11 Aslan N,Yildizdas D,Horo OO,et al. Comparison of cardiac output and cardiac index values measured by critical care echocardiography with the values measured by pulse index continuous cardiac output (PiCCO) in the pediatric intensive care unit: a preliminary study[J]. Ital J Pediatr,2020,46(1):47.

12 Zhang W,Danzeng Q,Feng X,et al. Sequential Organ Failure Assessment predicts outcomes of pulse indicator contour continuous cardiac output-directed goal therapy: A prospective study[J]. Medicine (Baltimore),2017,96(39):e8111.

13 王守君,王世富,翟萍,等. 床旁超声心动图监测重症患者血容量及心脏功能的临床研究[J]. 临床超声医学杂志,2016,18(3):200-202.

14 刘鸿飞,崔颖. 急性呼吸窘迫综合征患者血管外肺水指数和肺血管通透性指数变化对其预后的影响[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):261-262.

15 Levy B,Clere-Jehl R,Legras A,et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction[J]. J Am Coll Cardiol,2018,72(2):173-182.

16 Lee EP,Hsia SH,Lin JJ,et al. Hemodynamic Analysis of Pediatric Septic Shock and Cardiogenic Shock Using Transpulmonary Thermodilution[J]. Biomed Res Int,2017,2017(2):3613475.

17 Yin W,Zou T,Qin Y,et al. Poor lung ultrasound score in shock patients admitted to the ICU is associated with worse outcome[J]. BMC Pulm Med,2019,19(1):1.

(2020-09-24 收稿 2021-07-21 修回)