

《重症肺癌国际共识(第一版)》解读*

邹海^{1,2}, 张俊³, 宋宏伟⁴, 张忠伟^{1,2}, 吴庆国⁵, 宋启斌⁶, 朱彪^{1,2}

(1. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤危重症医学科, 上海 200032; 2. 复旦大学肿瘤学系, 上海 200032; 3. 上海中医药大学附属龙华医院呼吸与危重症医学科, 上海 200032; 4. 上海市中医院急诊重症监护室, 上海 200040; 5. 上海市公共卫生临床中心呼吸与危重症医学科, 上海 200093; 6. 武汉大学人民医院肿瘤中心, 武汉 430060)

摘要 《肺癌转化研究》杂志 2021 年发布了国际首部《重症肺癌国际共识(第一版)》(以下简称《共识》)。该《共识》由广州医科大学附属第一医院周承志教授发起, 5 大学科共 87 位国内外权威专家参与制定和编写。《共识》对重症肺癌 10 大重点问题进行论述, 包括重症肺癌的概念、病因、诊疗价值、基本诊疗技术和具体诊疗策略等。其中具体诊疗策略包括: 外科手术、放疗技术、介入技术、抗肿瘤药物与生命支持技术。《共识》对每一项诊疗策略及其在重症肺癌的具体应用作出了详细阐述, 并提供了循证医学证据。与美国国立综合癌症网络、欧洲肿瘤内科学会及中国临床肿瘤学会的肺癌指南相比, 该共识首次明确提出了重症肺癌的概念, 聚焦于晚期重症肺癌患者的诊疗, 侧重于根据不同重症肺癌患者特征进行个体化治疗。《共识》基于全球化视野下的重症肺癌诊疗, 对于中国患者存在两方面的局限性: 第一, 《共识》推荐的研究人群代表性和适应性可能对中国患者有所欠缺; 第二, 相比欧美国家, 中国有中医与中西医结合治疗的优势, 但未提及。因此, 该文对《共识》进行解读, 以期为中国重症肺癌患者的诊疗提供参考。

关键词 重症肺癌; 国际共识; 诊疗技术; 诊疗策略; 个体化治疗; 中西医结合; 生命支持

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2022)12-1731-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.12.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



目前, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)的肺癌指南, 均对肺癌患者的诊疗有系统性的推荐, 但临床研究的纳入标准中往往缺少对急危重或合并基础疾病患者的个体化诊疗方案的推荐。在中国, 肺癌是男性发病率最高, 全人群死亡率最高的恶性肿瘤。肺癌常常存在并发症, 而且出现重症的比例较高。在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情流行期间, 肿瘤患者感染新冠病毒后出现重症的比例较非肿瘤患者更高^[1]。在临床实践中往往将“重症肺癌”视为“终末期肺癌”。显然, 对于重症肺癌的关注、对其临床治疗经验的交流及临床研究的设计尚存不足。

《重症肺癌国际共识(第一版)》(以下简称《共识》)由广州医科大学附属第一医院周承志教授发起, 由 5 大学科共 87 位国内外权威专家共同参与制定和

编写, 是国际上第一部重症肺癌共识。《共识》对重症肺癌的 10 大重点问题做出了具体回答。编写组以“人群”“干预措施”“比较”和“结果”为关键词进行文献检索和筛选, 并进行质量评估。例如肺癌, 使用关键词(PS 评分、合并症、并发症、不良事件、化学疗法、放射疗法、手术、介入疗法、介入治疗、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等系统性地检索了包括 PubMed、Embase 和 Cochrane 文库在内的数据库。文献时间跨度设定在 2000 年 1 月至 2021 年 3 月。基于牛津中心循证医学的证据水平进行分级, 起草《共识》初稿, 再分发给专家小组, 并进行了多次编辑, 直至所有参与者最终达成统一认识。《共识》集中呼吸科、介入科、肿瘤科、胸外科、放疗科等多学科综合治疗(multi-disciplinary team, MDT)专家的意见。然而, 《共识》存在两方面的局限性: 第一, 对我国患者的普适性, 入选 210 篇参考文献中, 33 篇为中国患者人群的研究, 其余 177 篇为国际研究, 其人群的代表性和适应性可能对中国患者人群有所欠缺; 第二, 相比欧美国家, 我国有中医与中西医结合治疗的优势, 但未提及。

本文结合临床诊疗经验, 从重症肺癌的概念、常见病因、诊疗技术三大方面对《共识》进行解读, 且提出了对后期共识完善的展望。

1 重症肺癌的概念

目前, 临床存在概念误区, 常常将“重症肺癌”等同于“终末期肺癌”。“终末期肺癌”是指患者肿瘤晚

收稿日期 2022-07-30 **修回日期** 2022-08-06

基金项目 *上海市人才发展基金(2020070); 上海市医苑新星青年医学人才培养资助计划。

作者简介 邹海(1993-), 男, 江西新余人, 主治医师, 硕士, 研究方向: 肿瘤危重症。ORCID: 0000-0001-8580-4769, 电话: 021-64173318, E-mail: haire1993@163.com。

通信作者 宋启斌(1962-), 湖北武汉人, 博士生导师, 主任医师, 教授, 研究方向: 胸部肿瘤。E-mail: qinbinsong@whu.edu.cn。

期,经过多种治疗手段处理后缺乏抢救价值的肺癌;“重症肺癌”指患者在某个诊疗阶段出现了急、危、重的情况,“重症肺癌”患者不仅具有抢救价值,更有治疗的必要。

《共识》中“重症肺癌”的定义是指由于各种急慢性合并症、肿瘤自身和(或)治疗相关的不良事件导致患者在某些阶段的体力活动状态(performance status, PS)评分为2~4分,但在动态和精确检测基础上进行支持治疗和抗肿瘤治疗后,可以取得生存获益和(或)改善PS评分的疾病^[2]。目前,国内外先进治疗药物以及相关诊疗技术得到应用,以往被认为病情重、没有诊疗价值患者的疗效有了明确的改善。通过“重症肺癌”概念的界定,目前细分的临床各专科有了交流的桥梁。在急、危、重与疑难的患者的治疗中,各专科能将各自经验落实到实践中,使各专科都能进行全面、及时的治疗,充分发挥MDT的优势,造福于患者。

《共识》有以下两方面的解释:第一,对于肺癌患者的治疗,在控制肿瘤的同时要防治并发症,只有打破肿瘤与并发症的恶性循环,才能让患者从PS评分差的情况下扭转回来,从治疗中获益;第二,重症肺癌的概念,不限于晚期肺癌,适用于在所有不同分期的危重状况的肺癌患者。通过PS评分对患者进行分阶段评估,通过个体化的多学科治疗使患者获得生存优势及评分改善,达到延长生存,提高生活质量的目的。

2 重症肺癌的常见病因、诊断、评估和药物治疗

《共识》指出,重症肺癌的常见原因分为两个方面,一是疾病本身所致,包括肿瘤可引起大量心包、胸腔积液、大气道阻塞及脑转移危象,和合并急性病症,如心力衰竭(心衰)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性发作等;二是各种与治疗相关的不良事件,如手术并发症、放射损伤、化疗诱导的骨髓抑制所致严重感染、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)所致间质性肺炎和免疫相关的不良反应。《共识》认为,任何治疗手段都是双刃剑,都有其治疗作用,亦伴发不良反应。特别是进入了靶向治疗和免疫治疗时代后,患者从治疗中获益、延长总生存的同时,合并症急性加重的概率和药物不良事件发生率也随之升高,免疫治疗相关的三级以上不良反应事件尤其要重视。并发症的急性加重以及药物不良事件的发生都具有明显的突发性和可逆性的特点。在肺癌患者合并COPD时,把COPD控制在稳定期,积极减少急性加重风险,是患者抗肿瘤治疗的基础^[3]。早期识别、早期诊断、早期治疗,对患者处在重症可逆阶段时起到了积极预警,并实现重症逆转的作用。随后仍可继续抗肿瘤

治疗,延长生存。肺癌患者并发症的急性加重和药物不良事件的出现应视为治疗过程中常态与动态变化的过程,宜密切监测,及时发现和干预,将“癌肺同治”的理念贯穿重症肺癌治疗的始终。

《共识》强调了患者的重症状态体现在PS评分的升高,导致无法进行抗肿瘤治疗。PS评分有“可逆性”和“波动性”,这体现在合并浆膜腔积液的患者经初始治疗或者合并大气道阻塞的患者经局部治疗能明显改善PS评分。通过PS评分可评估肿瘤治疗的升降级策略,对于PS评分较差的患者,重要的是确定病因并积极管理所有并发症。首先可以采用低毒性、高疗效抗肿瘤方案,一旦PS评分提高,可以调整抗肿瘤方案。

化疗方面,对于PS为2的晚期非小细胞肺癌(none-small cell lung cancer, NSCLC)患者,含铂双药化疗是一种选择,但需要考虑患者的耐受性。对于PS为3或4分的NSCLC患者应用化疗的临床证据很少。这些研究多为回顾性研究,缺乏前瞻性临床研究。一项回顾性研究表明,与最佳支持治疗相比,化疗显著延长了PS为3或4分的SCLC患者的生存期。靶向治疗方面,对于PS $\geq$ 2分的EGFR阳性患者,EGFR-TKI单药治疗仍然是首选方案,而TKI联合治疗目前鲜有证据。ALK-TKI可能是PS $\geq$ 2分的ALK重排阳性非小细胞肺癌患者的治疗药物选择,但仅在很少的临床试验中进行了探索,值得在更大的研究中进一步验证。

抗血管生成抑制剂方面,没有特定的PS评分要求,可作为PS评分较差患者的过渡方案,在PS评分改善后可启动新的治疗方案。但需要注意避免高危患者,出血风险高、血栓活动期、肺空洞风险高和/或无法控制的高血压等是抗血管治疗的禁忌证。

关于免疫治疗,评估免疫治疗在PS评分 $\geq$ 2分患者中的疗效的研究正在进行中,尚需进一步阐明免疫治疗在重症肺癌患者中的生存获益和临床价值。

提出中西医结合治疗,发挥中医药扶正抗肿瘤的特点,根据病例具体症状,实施辨证论治,注重顾护肺气,祛瘀排毒,来改善患者的PS评分,联合化疗起到减轻化疗所致恶心、纳差、口腔溃疡、睡眠障碍、骨髓抑制、乏力和末梢神经损伤的肢体麻木等不良反应,联合靶向治疗、联合免疫治疗减轻患者出现皮疹等的不良反应,从而减毒增效,改善患者生活质量^[4]。

3 放疗、手术及介入治疗在重症肺癌中的应用

《共识》指出外科手术治疗,包括整个围手术期。在术前对于早期重症肺癌及各种并发症患者,通过肺功能检查,根据严重程度弥散障碍可分为三个级别:轻度(预计 $\geq$ 60%但 $<$ 80%)、中度(预计 $\geq$ 40%但 $<$ 60%)

和重度(预计<40%)。一般情况下,轻度通气功能障碍患者可以耐受单叶切除;对于中重度通气功能障碍患者,应综合评估肺叶切除术的可行性;对于非常严重的通气功能障碍或伴有中度或重度弥散功能障碍的患者,手术需要格外谨慎。同时,可以参加 MDT 以实现相关科室之间的最佳协调与合作,包括胸外科、麻醉科、呼吸和重症监护以及营养科。所有伴 COPD 的肺癌患者都可以接受至少 1 周的标准化 COPD 治疗,以改善其肺功能。雾化和口服药物是首选的药物疗法。最常用的雾化药物包括糖皮质激素、乙酰胆碱受体拮抗剂和 β_2 受体激动剂;如有必要,应使用抗菌药物控制慢性炎症。对于肺功能不能配合通气和弥散能力检测的患者,二氧化碳潴留是比低氧血症更重要的指标。心脏彩超提供射血分数(ejection fraction, EF)($\geq 50\%$ 可安全手术)。肺动脉高压也是肺部手术的禁忌证。肺通气/灌注扫描可协助评估分侧/肺叶肺功能,从而确定切除肺组织的局部功能并预测术后的残余肺功能。还可通过 6 min 步行试验(6-minute walk test, 6MWT,)评估中重度心肺疾病患者的疗效并衡量患者的功能状态。肺的 3D 重建越来越多地用于肺部手术设计,尤其是在亚肺叶切除术中。

结合肺功能评估患者,对不同状态患者选用肺叶切除术、分段切或楔形切除术等不同手术方式。许多 COPD 的肺功能受损,这会影响到操作的耐受能力。与肺叶切除术相比,亚肺叶切除术的局部复发率可能显著增高。然而,不能耐受肺叶切除术的患者只能进行亚肺叶切除术。如果肿瘤位于有严重肺气肿的肺叶,患者必须接受肺癌切除术,同时去除功能不良的肺组织,进而改善肺功能。这种现象被称为“肺减容效应”。术中缺氧预处理(hypoxic preconditioning, HPC)或缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)是术中评估的重要组成部分,目的是确定手术方法。

在术后支持方面,术后肺部感染的治疗首先是对呼吸道样本进行病原学检查,然后评估是否存在败血症和多重耐药病原体的危险因素。根据药物敏感性试验的结果和危险因素,选择抗菌药物逐步升级或降级原则。肺部持续漏气的情况术后除了强化营养支持外,持续负压吸引和胸腔内注射粘合剂是至关重要的治疗方法。术后肺不张的情况可以通过气道清除方法治疗,包括体位引流和咳嗽,根据需要使用支气管镜或气管导管进行支气管抽吸。

放疗技术不仅仅是在Ⅲ期的重症患者,甚至在早期和晚期时也能改善重症状态。早期不能手术的患者,对于 PS 评分较差的重症肺癌患者,放疗的价值主

要在于:①局部病灶姑息放疗,改善患者的 PS 评分;②全身治疗有效时,增加局部病灶控制率,改善生存;③是重症肺癌患者脑转移治疗首选化疗药物的选择,常根据不同类型的肿瘤组织有特异性作用,特别是非小细胞肺癌患者,对于小的脑转移瘤(最大直径可达 3 cm)和数量有限(≤ 4 个)的患者,首选立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)。④对于 PS 评分较差的不可切除的晚期 NSCLC 患者,可考虑序贯放疗或单独放疗序贯免疫治疗;⑤对于因某种原因(如高龄、肺功能差、PS 评分差或并存其他严重全身性疾病)不能耐受手术治疗的肺癌患者,也推荐使用 SBRT/SABR,推荐照射剂量生物等效剂量(biologically equivalent dose, BED) ≥ 100 Gy。

介入技术可通过气道、胸壁、血管三条途径改善患者的重症情况。恰当的介入技术可以迅速缓解或控制一些临床症状,提高 PS 评分,使其他抗肿瘤治疗成为可行,甚至可以治愈某些特定类型的肺癌。对于肺癌相关的中央气道阻塞(central airway obstruction, CAO)(根据肿瘤细胞浸润气道的情况可分为内生型、外生型和混合型),介入治疗可以迅速缓解症状,为危重患者的后续治疗创造机会。内生型可通过机械切除或消融治疗(包括电凝/电切/环形电切术、激光、氩等离子体凝固术、光动力疗法和冷冻疗法)。对于外生型,介入技术包括扩张和支架植入。也可以联合使用几种不同类型的干预措施。特别是介入技术可以与近距离放疗联合使用以实现长期获益。在麻醉医师的参与下,气管插管和机械通气确保介入治疗的顺利和安全;在手术过程中,可使用硬质支气管镜和柔性内窥镜,以发挥各自的特殊优势。对于年老、虚弱和肺功能差的重症肺癌患者,病灶大多数为周围类型,无法手术,则可行早期周围型肺癌的经支气管活检和治疗技术。经皮介入技术相对更成熟,有更多的有效性和安全性临床证据。当出现上腔静脉综合征引起喉和脑水肿以及血流动力学不稳定时,需要紧急血管内支架置入术。少数重症肺癌患者可能会出现致命性咯血,支气管动脉栓塞术通常是咯血的首选方法,成功率为 60%~90%。也可选择经支气管介入技术(包括支架置入术)。

对病灶位于中央型气道的患者,局部病灶消融、冷冻、支架植入术、局部化疗药注射、支气管腔内放疗等^[5-10]介入治疗技术在减轻患者局部肿瘤负荷的同时,也为患者全身治疗争取机会。对于病灶位于肺外周区域的患者,有并发症存在而无手术指征,可采用电磁导航支气管镜,光动力治疗,微波消融术以及立体定向放疗对肿瘤进行治疗,以延长患者的生存期。

4 生命支持技术在重症肺癌中的应用

《共识》强调重症肺癌患者大多存在肺顺应性差,易发生低氧血症甚至呼吸衰竭。主要病因包括:肺部感染,肺水肿,抗肿瘤治疗(放疗、靶向治疗、免疫治疗等)导致的肺损伤,基础疾病(如 COPD 和 ILD)加重,及肿瘤并发症(肺栓塞、气道阻塞、胸腔积液、心包积液等);术后也可能发生呼吸衰竭。重症肺癌患者需要密切监测氧合情况,及时判断患者有无呼吸衰竭,仔细评估无创和有创通气时机。

重症肺癌可能与其他器官功能障碍、功能衰竭相关。必须密切监测液体出入量、心肌酶谱、电解质和肝肾功能、心电图等。在除去或缓解病因和诱因的同时,对心、肝、肾、脑等重要器官进行对症支持治疗。

适当的局部治疗,恶性胸腔积液和心包积液应有效引流。肿瘤引起的气管阻塞可以通过介入技术来缓解。可调整体位,促进呼吸道分泌物的排出。卧床不起的患者应定期翻身和拍背,以免窒息和误吸。可以在床边使用纤维支气管镜吸痰。

营养不良的癌症患者预后较差,术后并发症发生率更高。应定期评估患者营养不良的风险。对于能进食的患者,目标能量摄入量: $104.5 \sim 125.4 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1}$,蛋白质摄入量推荐为 $1.0 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对于进食困难的患者,首选鼻饲肠内营养,当不能满足营养需要或有肠内营养禁忌时,可选择肠外营养。

重症肺癌患者容易合并感染,如果发现有关征象,立即给予覆盖可能病原菌的有效的经验性抗感染治疗,如 β -内酰胺类/酶抑制剂、第 4 代头孢菌素和碳青霉烯类。如果有管腔阻塞、引流不畅,可能伴有厌氧菌,选用覆盖厌氧菌的抗感染治疗;如果常规抗感染治疗失败,即进行真菌感染的相关检测,尽早经验性使用抗真菌药物。在抗感染治疗前,必须先采集相关样本,以便进行微生物培养与药敏检测。

重症肺癌患者往往存在高凝状态,对于血小板计数 $>50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 癌症相关静脉血栓栓塞症患者,建议使用全剂量抗凝治疗;对于血小板计数 $25 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者,可以接受半剂量抗凝治疗。对于血小板计数 $<25 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者,不建议使用抗凝治疗。

肺康复对于合并 COPD 的肺癌患者尤其重要。特别是术前肺康复训练可改善术后肺复张,减少术后并发症以及改善患者生活质量、体能和机能、及缓解患者焦虑和抑郁状态有益。

有必要设置肿瘤危重症医学科,不仅在肿瘤治疗前可以解决并发症,在肿瘤治疗中,包括手术治疗、放化疗,以及患者术后肺康复过程中还可给予支持。

5 结束语

“重症肺癌”概念由中国专家提出,并在国际上发布,在肺癌领域首开先河。《共识》强调,“重症”是全身性、系统性的问题。在实际工作中需要多学科的支持,进行动态的精准监测,及时的抢救性治疗。《共识》的发布将临床经验落实到临床实践,推动相关的各个学科共同进行全面、及时的处理,充分发挥 MDT 的优势。《共识》的发表也意味着得到国际认可,相信未来我国高质量前瞻性多中心临床研究会越来越多,适用于中国患者的重症肺癌诊疗循证医学依据将更加充分。我们期待祖国医学在重症肺癌治疗中充分发挥作用,期待多学科综合治疗达到更好的效果,以造福更多的患者。

参考文献

- [1] LIANG W, GUAN W, CHEN R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 335-337.
- [2] ZHOU C, LI S, LIU J, et al. International consensus on severe lung cancer-the first edition [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2633-2666.
- [3] ROCA E, ROND P, FERRARI V, et al. Efficacy of topic steroids in the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in advanced non-small cell lung cancer patients during treatment with nivolumab [J]. *Minerva Pneumol*, 2018, 57(1): 16-20.
- [4] 陈姣, 林聃, 杨杰, 等. 中药抗肿瘤的增效减毒效应研究进展 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52(6): 920-934.
- [5] OST D E, ERNST A, GROSU H B, et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life [J]. *Chest*, 2015, 147(5): 1282-1298.
- [6] WAHIDI M M, UNROE M A, ADLAKHA N, et al. The use of electrocautery as the primary ablation modality for malignant and benign airway obstruction [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(9): 1516-1520.
- [7] ONG P, GROSU H B, DEBIANE L, et al. Long-term quality-adjusted survival following therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction [J]. *Thorax*, 2019, 74(2): 141-156.
- [8] OST D E, ERNST A, GROSU H B, et al. Complications following therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: results of the AQUIRE Registry [J]. *Chest*, 2015, 148(2): 450-471.
- [9] MOHAN A, HARRIS K, BOWLING M R, et al. Therapeutic bronchoscopy in the era of genotype directed lung cancer management [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(11): 6298-6309.
- [10] MUDAMBI L, MILLER R, EAPEN G A. Malignant central airway obstruction [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(Suppl 10): S1087-S1110.