

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.040>

# 1 例肺腺癌的综合治疗与全程管理经验并文献复习

饶冰玉, 罗红鹤, 雷艺炎

(中山大学附属第一医院胸外科, 广州 510080)

**[摘要]** 肺癌是目前世界上发病率及病死率均居首位的恶性肿瘤。其中, 肺腺癌是最常见的病理类型。肺腺癌的综合治疗及全程管理模式对于改善预后起至关重要的作用。现报告1例48岁男性肺腺癌患者的综合治疗及全程管理过程, 并针对该患者的诊疗经验进行文献复习。该患者的临床诊断为右中肺癌, 行胸腔镜右中肺癌根治术, 病理诊断为腺癌。术后1年出现复发, 口服吉非替尼治疗2个月进展, 改用铂类联合培美曲塞方案化学药物治疗8疗程, 疾病进展, 予安维汀加泰索帝联合顺铂方案化学药物治疗5疗程, 因出现肾功能不全而停止。液体检测: T790M(+)。患者口服奥希替尼至2019年10月, 病情稳定。非小细胞肺癌的个体化评估、综合治疗及全程化管理模式对改善非小细胞肺癌患者的预后具有重要意义。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 综合治疗; 全程管理; 预后

## Combined modality therapy and management to lung adenocarcinoma: A case report and literature review

RAO Bingyu, LUO Honghe, LEI Yiyan

*(Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)*

**Abstract** Lung cancer is the most common malignant tumor in the world in terms of morbidity and mortality. Among them, lung adenocarcinoma is the most common pathological type. The combined modality therapy and whole-process management of lung adenocarcinoma play an important role in improving the prognosis. We summarized in this article the comprehensive treatment and the whole management process of a patient with lung adenocarcinoma, and reviewed the literatures on the diagnosis and treatment experience of this patient. A 48-year-old male was diagnosed as lung cancer of right middle lobe. He underwent radical resection of cancer via video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). The pathological diagnosis was lung adenocarcinoma. Recurrence occurred one year after operation. Iressa was given to the patient only for two months because of the disease progression. Platinum combined with pemetrexed regimen was used for 8 courses. Disease progress was evaluated again. Avastin plus taxotere combined with cisplatin regimen was given for 5 courses but forced to stop because of renal insufficiency. Liquid test was T790M (+). Osimertinib was given to this patient who has been in stable condition

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-11

通信作者 (Corresponding author): 雷艺炎, Email: leiyyzs@126.com

from then. Individualized assessment, combined modality therapy and whole-process management of non-small cell lung cancer are important to improve the prognosis of patients with non-small cell lung cancer.

**Keywords** non-small cell lung cancer; combined modality therapy; whole-process management; prognosis

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是起源于支气管黏膜上皮及腺体的恶性肿瘤,是目前世界上发病率及病死率均居首位的恶性肿瘤。NSCLC治疗的方法包括手术治疗、化学药物治疗(以下简称化疗)、放射治疗(以下简称放疗)、靶向药物治疗等,其中,根治性切除是唯一可能治愈的治疗方法,特别是针对早期的NSCLC。尽管如此,仍有相当部分的患者不可避免地出现术后复发和转移,导致治疗失败,从而影响总体预后。因此,如何对NSCLC患者进行针对性的个体化治疗、综合治疗以及全程管理,进一步提高患者的生存率是当前肺癌研究领域的热点问题之一。笔者报告1例肺腺癌患者诊疗经验,并对相关文献进行复习,旨在为NSCLC患者的个体化及综合治疗模式的探讨及全程管理的实施提供初步的经验。

## 1 临床资料

患者,男性,48岁,因“体检发现右肺占位半月”于2015年4月入院。胸部CT提示:右肺中叶内侧段占位性病变,考虑周围性肺癌可能性大。体格检查:全身浅表淋巴结无肿大,胸廓无畸形,肋间隙无增宽或变窄,剑突下无压痛。双肺呼吸运动对称,叩诊呈清音,呼吸音清,未闻及干、湿罗音。心率80  $\text{min}^{-1}$ ,律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显杂音。双侧锁骨上淋巴结未及。PS评分0。PET/CT检查提示:右肺中叶近右肺门处可见一团状软组织密度影,密度不均,其内可见小空泡,病灶实性部分主体位于中叶,部分突破水平裂向上叶生长,边界清,大小约2.6 cm×2.3 cm,周围血管纠集,右肺中叶支气管截断,以上可见异常FDG浓聚,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ 约2.9。右肺上叶前段、下叶前基底段,左肺下叶可见少许条索状、结节状高密度影,边界清,未见异常FDG浓聚。右肺中叶外侧段可见一致密影,未见异常FDG浓聚。纵隔、双侧肺门未见肿大淋巴结,FDG摄取未见异常。影像学诊断:1)右肺团状软组织影,代谢活跃,考虑右肺中叶肺癌;2)双侧颈部稍大淋巴

结,代谢轻度活跃,考虑反应性改变;右肺上叶前段、下叶前基底段,左肺下叶少许纤维灶。血肿瘤指标:癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA) 4.90  $\mu\text{g/L}$ ; 特异性神经元烯醇酶(neuron-specific enolase, NSE) 13.06  $\text{ng/mL}$ ; 鳞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC) 0.50  $\mu\text{g/L}$ ; NSCLC抗原人细胞角蛋白21-1片段(cytokeratin 19 fragments, CFRA21-1) 1.84  $\text{ng/mL}$ ; CA125 5.50  $\text{U/mL}$ ; 胃泌素释放肽前体(progastrin releasing peptide, ProGRP) 43.85  $\text{pg/mL}$ 。

手术治疗:全身麻醉下行胸腔镜下右中肺癌根治术,病理确诊为右肺中分化腺癌,腺泡为主型,侵犯小支气管,支气管残端(-),第11, 10, 9, 7组淋巴结(-),分期为pT1bN0M0 Ia期,基因检测表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)exon21 L858R(+)

术后复发:2016年5月复查PET/CT示术区吻合钉周围右肺上叶多个结节,代谢活跃,考虑肿瘤复发转移。临床诊断:肺癌术后复发;右中肺癌术后。临床分期:cT4NxM0,病理分型:腺癌,基因突变EGFR exon21 L858R(+).予一线治疗一代EGFR抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)易瑞沙250 mg,每天1次治疗。

二线治疗:2个月后复查CT示病灶较前进展,评价疾病进展(progressive disease, PD),改用培美曲塞1 000 mg+卡铂600 mg方案化疗2周期后复查稳定,8周期后复查PD。2017年4月行纤维支气管镜检查,取活体组织,病理检查示:肺组织及少量支气管壁组织,局部纤维组织内见轻度异型腺体增生。2017年4月21日免疫组织化学:少量异型腺体CK7(+), TTF-1(+), M-CEA(+), Ki-67约30%(+)。结合HE形态、免疫组织化学结果,病变考虑为肺腺癌(二次活体组织检查)。改用安维汀600 mg+泰索帝140 mg+顺铂140 mg方案化疗5周期,肿瘤缩小,但因肾功能不全停止化疗。液体数字PCR检测:EGFR基因T790M突变阳性。改口服奥希替尼(泰瑞沙)80 mg QD,期间无明显不良反应,随访至2019年10月,病情稳定。

## 2 讨论

肺癌, 亦称为支气管肺癌, 是起源于支气管黏膜上皮及腺体的恶性肿瘤。随着经济发展和生活方式改变, 肺癌已成为我国乃至全球恶性肿瘤中病死率最高的癌种, 据Chen等<sup>[1]</sup>的数据调查显示, 在我国该数值高达21.7%。其中, 75%~80%为NSCLC, 是最常见的临床病理类型。随着医疗诊治技术的进步, 肺癌的诊疗水平也不断提高。尤其是PET/CT、纤维支气管镜穿刺及纵隔镜等的临床应用, 对于肺癌的准确诊断及分期起相当重要的作用。多学科综合治疗已成为目前NSCLC的主导治疗模式, 其中, 手术是I, II及部分IIIa期非小细胞肺癌患者的首选治疗手段, 但仍有20%~50%的患者出现术后复发和转移<sup>[2]</sup>。对Ib期伴高危因素(如肿瘤分化程度差、脉管侵犯、淋巴结清扫不规范等), II, IIIa期肺癌术后的患者建议接受以铂类为基础的双药联合方案进行术后辅助化疗, 但其有效率较低, 总体生存率(overall survival, OS)改善不明显, 仅4%~5%<sup>[3]</sup>, 且伴随严重的毒副作用。

近些年, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南已明确指出具驱动基因突变的晚期NSCLC一线标准治疗推荐使用靶向药物, 靶向药物不良反应小, 有广阔的临床应用前景。EGFR突变是NSCLC患者中最常见的基因突变, 主要是EGFR exon19 Del和exon21 L858R突变。美国FDA批准治疗EGFR突变的一线药物包括阿法替尼、吉非替尼、厄罗替尼以及奥希替尼, 大大提高了EGFR敏感突变患者的生存期。然而, 靶向药物治疗过程中的一个致命问题就是耐药性问题, 患者服药一段时间后便产生耐药, 1, 2代EGFR-TKIs耐药时间为9~13个月<sup>[4]</sup>。而耐药的主要原因是产生了外显子20 T790M突变, 组织样本的T790M突变阳性率基本在50%~70%<sup>[5]</sup>。针对由T790M突变所致耐药问题, 出现了第3代EGFR TKI奥希替尼(AZD9291, osimertinib)。奥希替尼通过其结构中的丙烯酰胺基与EGFR基因ATP结合位点边缘的C797共价结合, 是一种不可逆结合的EGFR抑制剂。奥希替尼不仅能够针对由T790M突变导致的1, 2代EGFR TKIs的耐药, 而且还能有效对抗exon 19 Del和exon 21 L858R敏感突变<sup>[6-7]</sup>。目前, 使用奥希替尼治疗NSCLC的II期临床试验<sup>[8]</sup>报道, 70%的患者可达到客观缓解。AURA3 III期临床研究<sup>[9]</sup>显示: 对

于T790M突变阳性的NSCLC患者使用奥希替尼治疗, 其中位无进展生存期及客观缓解率均优于较含铂双药化疗患者, 3级不良事件发生率更低; 伴随或不伴随中枢神经系统转移的患者均明显获益。

综上所述, 通过回顾该病例整个治疗过程, 充分体现了肺癌多学科综合治疗及终生管理的模式, 涵盖了胸外科、化学药物治疗、分子病理、影像学、靶向治疗等多个领域, 也突显了精准医学在肺癌综合治疗中的重要性; 另外, 初次、二次及液体活体组织检查, 对制订患者治疗方案起至关重要作用。该病例可能还尚存在值得进一步探讨的方面: 1)在给予易瑞沙治疗患者病情进展后可能需及时进行T790M突变检测, 既往接受过EGFR-TKI治疗的局部晚期或转移NSCLC患者疾病进展后都应进行EGFR T790M突变检测; 2)血管靶向药物联合化疗方案对此患者具有较好疗效, 但同时应该注意肾功能损害等不良事件的发生。该病例的临床治疗经验在NSCLC的全程化管理、个体化评估及综合性治疗中具有一定的临床参考价值, 供临床参考。

## 参考文献

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
2. Takenaka T, Takenoyama M, Yamaguchi M, et al. Impact of the epidermal growth factor receptor mutation status on the post-recurrence survival of patients with surgically resected non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(3): 550-555.
3. Soh J, Okumura N, Nakata M, et al. Randomized feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in completely resected stage IA non-small-cell lung cancer: results of the Setouchi Lung Cancer Group Study 0701[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(8): 741-747.
4. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247.
5. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1288-1296.
6. 谢倩, 俞婷婷, 单莉. EGFR-TKI第三代药物临床研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(22): 4427-4432.
7. XIE Qian, YU Tingting, SHAN Li. Clinical research advances of the

- third generation drugs of EGFR-TKIs[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(22): 4427-4432.
7. Greig SL. Osimertinib: first global approval[J]. Drugs, 2016, 76(2): 263-273.
8. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): 1643-1652.
9. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.

本文引用: 饶冰玉, 罗红鹤, 雷艺炎. 1例肺腺癌的综合治疗与全程管理经验并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 504-507. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.040

**Cite this article as:** RAO Bingyu, LUO Honghe, LEI Yiyang. Combined modality therapy and management to lung adenocarcinoma: A case report and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(2): 504-507. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.040

## 本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO <sub>2</sub>	血氧饱和度
CV	变异系数	IC <sub>50</sub>	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH <sub>2</sub> O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砜	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织