

局部晚期非小细胞肺癌新辅助靶向治疗后手术 2 例报告*

张楠 陈星 郭立人 许添辉 陈树兴**

(福建省福州肺科医院胸外科, 福州 350000)

文献标识:D 文章编号:1009-6604(2022)04-0359-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2022.04.016

目前,对于可手术的局部晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗仍存在争议,新辅助治疗联合手术是主要治疗手段之一,但模式众多,各有利弊,新辅助靶向治疗的作用不容忽视。2020 年我们收治 2 例局部晚期 NSCLC 经新辅助靶向治疗后疾病明显缓解,获得 R0 切除,现报道如下。

1 临床资料

病例 1:42 岁,男,因反复咳嗽 2 个月于 2020 年 4 月 7 日入院。查体:右上肺呼吸音减弱,双锁骨上淋巴结未触及。胸部增强 CT:右肺上叶团块状软组织影,大小约 5.3 cm × 5.1 cm,纵隔内多组淋巴结肿大,增强后可见强化,考虑肺癌合并纵隔淋巴结转移(图 1A、1B)。颅脑 MRI、全腹彩超、全身骨显像等检查未发现远处转移。于右上叶尖段行经支气管镜肺活检术(transbronchial lung biopsy, TBLB),病理为鳞癌。血 CEA 25.34 ng/ml。既往无特殊病史,吸烟 400 年支。因新冠病毒疫情期间我院为定点医院未正常运转而未行经气管镜超声引导针吸活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)或 PET-CT。根据增强 CT 结果考虑纵隔淋巴结转移可能性大,故临床诊断:右上肺鳞癌, c-T3N2M0, III b 期,功能状态(performance status, PS)评分 1 分。基因检测结果:细胞程序性死亡配体 1 肿瘤细胞阳性比例分数

(Programmed Death-Ligand 1 Tumor Cell Proportion Score, PD-L1 TPS)为 30%, EGFR L858R 突变。考虑单纯鳞癌 EGFR 突变率极低,故推测患者有可能为腺鳞癌,遂行靶向治疗。2020 年 4 月 24 日开始达可替尼 45 mg 口服 qd 治疗 2 个月。2020 年 6 月 24 日复查胸部 CT:肿瘤较前明显缩小,大小约 2.6 cm × 2.4 cm,纵隔内部分淋巴结较前缩小(图 1C、1D)。复查血 CEA 5.22 ng/ml。治疗期间主要不良反应为颜面部 I 级皮疹,患者可耐受,疗效评估为部分缓解(partial response, PR),考虑有 R0 切除的可能,与患者及家属充分沟通后,2020 年 7 月 1 日全麻胸腔镜下单操作孔行右上肺癌根治术。术中见右上肺叶与胸壁少许膜状粘连,水平裂发育不完整,后斜裂发育良好,无胸水,肿瘤质地中等,边界欠清楚,叶间及纵膈见肿大淋巴结。分离粘连之后,先打开后斜裂纵膈胸膜,解剖并离断上叶后段动脉;后翻上叶,暴露前纵膈,解剖上叶静脉并离断;仔细分离出前段动脉并离断;吻合器打开水平裂,充分暴露肺门,离断上叶动脉主干,最后离断支气管;所有血管外膜均未见明显增厚、粘连,血管解剖及离断过程顺利。淋巴结仍较大,尤其是 2、4 组和 7、8 组淋巴结均融合成团,但质软,与周围组织间隙较正常,顺利完成系统性清扫(图 1E、1F)。手术时间 197 min,手术出血 50 ml,术后第 5 天出院。术后病理:腺鳞癌,其中腺癌 80%(图 1G),鳞癌 20%(图 1H);间质脉管未见瘤栓;肿瘤未侵及脏层胸膜。右上肺支气管

* 基金项目:福州市重点专科项目(201912003)

** 通讯作者, E-mail:149565972@qq.com

残端未见癌浸润;送检淋巴结:L2(0/1),L4(0/4),L7(0/3),L8(0/7),L10(0/1),L11(0/2),L11(冰冻0/1)均未见癌转移。术后病理诊断:右上肺腺鳞癌, p-T_{2a}N₀M₀, I b 期,经病理科阅片未能达到主要病理缓解(major pathologic response, MPR),但可见大量的浸润淋巴细胞和巨噬细胞浸润,肿瘤细胞减少约 40%。患者出院后我们建议继续靶向治疗 2 年。针对肿瘤中 20% 鳞癌成分,术后 1 个月开始 4 个周期 GC(吉西他滨+卡铂)方案化疗。随访至 2021.3.22(图 1I、1J),患者情况良好。

病例 2:58 岁,女,因反复咳嗽 5 个月,加重伴气促 1 个月于 2020 年 9 月 11 日入住呼吸科。查体:右下肺呼吸音减弱,双锁骨上淋巴结未触及。2020 年 9 月 13 日胸部 CT 示:右肺下叶病灶,大小约 7.4 cm×6.8 cm,纵隔淋巴结肿大、融合,考虑肺癌合并阻塞性肺炎、纵隔淋巴结转移(图 2A、2B)。完善检查未发现远处转移。为明确诊断行 CT 引导下肺穿刺,病理诊断腺癌。基因检测:PD-L1 TPS 75%, EGFR exon21 L858R 突变。血 CEA 18.74 ng/ml。既往无特殊病史。临床诊断:右下肺腺癌, c-T4N2M0, III B 期,PS 评分 1 分。随后行“培美曲塞 700 mg d1,顺铂 110 mg d1、d2”方案 2 个周期化疗。2020 年 11 月复查胸部 CT:肿瘤较前缩小(大小约 5.8 cm×5.0 cm),经会诊后转入我科。完善检查考虑纵隔淋巴结融合且与中间干支气管、下肺静脉、基底干动脉关系密切(图 2C、2D),无法行 R0 切除,建议新辅助靶向治疗。2020 年 12 月 3 日开始达可替尼口服,前 2 个月为 45 mg 口服 qd,第 3 月因颜面部 I 级皮疹无法耐受,改为 30 mg 口服 qd,减量后皮疹缓解。2021 年 3 月 4 日复查 CT:肿瘤及纵隔淋巴结均明显缩小,大小约 3 cm×4 cm(图 2E、2F)。疗效评估为 PR,经与患者及家属充分沟通后,2021 年 3 月 10 日在全麻胸腔镜下单操作孔行右中、下肺叶切除+右上叶后段部分切除+淋巴结清扫术。术中见右上肺叶与胸壁膜状、条索状粘连,右胸腔未见积液,右肺前斜裂、水平裂发育不完全;病灶位于右肺下叶背段侵犯部分后斜裂,质地较硬,表面胸膜凹陷,周围组织水肿;肺门较饱满,第 7、8、10、11 组淋巴结肿大,质地硬,包绕右中叶外侧段动脉及右中间干支气管下缘。分离粘连后,先打开后斜裂纵隔胸膜,为减少肺叶翻动,采用从前向后

的顺序依次解剖分离,先解剖中叶静脉并离断,显露中叶动脉并离断;解剖右肺下叶动脉,此处距肿瘤较近,周围组织水肿,吻合器通过困难,为预防出血发生,故先于肺动脉下干处丝线结扎,然后吻合器成功切断下叶动脉;游离右下肺韧带,解剖显露右下肺静脉并离断;分离显露右中间干支气管并切断;因病灶侵犯部分后斜裂,在离断后段动脉后,保证切缘的情况下切除部分后段肺。患者血管及支气管外膜及周围组织均增厚,与肺组织粘连,界限欠清,分离困难;淋巴结增大融合、质中,与周围组织间隙欠清楚,但未呈“门钉样”改变,清扫尚顺利(图 2G)。手术时间 275 min,出血量 30 ml,术后第 4 天出院。术后病理:浸润性腺癌(图 2H),实性型,间质脉管未见瘤栓,右中间干支气管残端及右中叶肺组织均未见癌浸润,肿物侵及脏层胸膜,右上叶支气管旁淋巴结(0/2,冰冻)及送检淋巴结:L2(0/1),L4(0/1),L7(0/1),L8(0/1),L9(0/2),L10(0/2),L11(0/4)均未见癌转移。术后病理诊断:右下肺腺癌 p-T2bN0M0, II a 期。经病理科医师阅片,考虑未能达到 MPR,可见大量的浸润淋巴细胞和巨噬细胞浸润,肿瘤细胞减少约 40%。出院后建议患者继续靶向治疗 2 年,随访至 2021 年 10 月 18 日,患者情况良好,复查 CT 肺窗示余肺复张良好(图 2I),纵隔窗示残端未见异常(图 2J)。

2 讨论

对于可手术的局部晚期 NSCLC 患者,术前新辅助靶向治疗不失为一种重要的治疗方法。目前, NCT01833572 研究、NCT01217619 研究、EMERGING 研究(CTONG1103)均提示术前第 1 代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)靶向治疗后再手术安全、可行,治疗后均获得 PR,尤其在术后 MPR 率上体现较大优势^[1-3]。国内也有少量个案报道获得成功治疗^[4,5]。我们经过与 2 例局部晚期非小细胞肺癌患者及家属的充分沟通后,行新辅助靶向治疗后手术,并取得较好的疗效。

2 例经验教训如下:①2 例增强 CT 均考虑转移,但因特殊原因未能行 EBUS-TBNA 或 PET-CT,只能临床诊断,为不严谨之处。因此,对于影像学考虑 N2 的病人,条件允许的情况下尽量活检明确,以

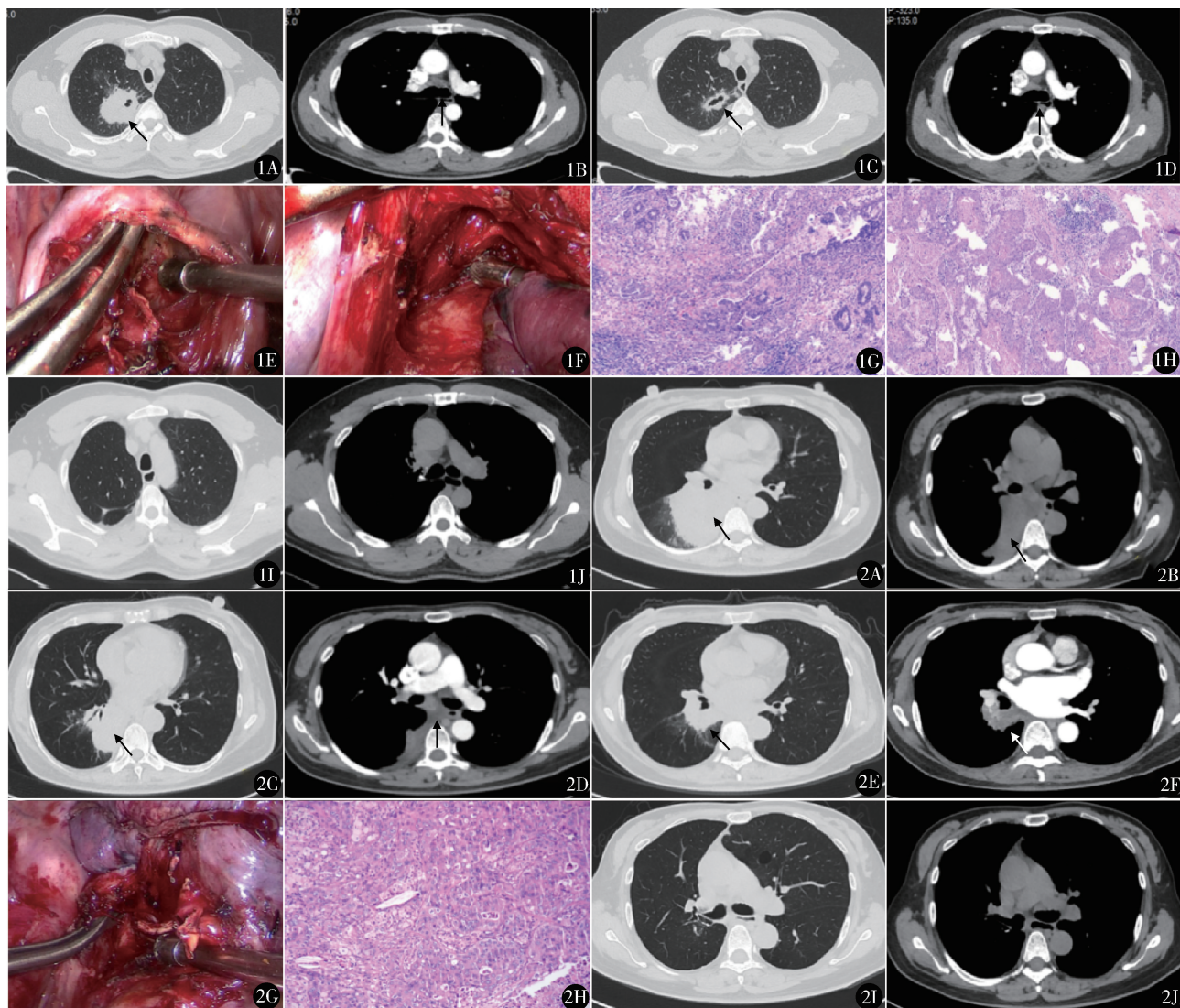


图 1 A. 治疗前胸部 CT 提示右上肺占位, 大小约 5.3 cm × 5.1 cm, 内含小空洞; B. 治疗前 2、4 组淋巴结肿大、融合, 增强扫描后不均匀强化; C. 新辅助靶向治疗后复查 CT, 肿瘤明显缩小, 大小约 2.6 cm × 2.4 cm, 壁厚变薄; D. 新辅助靶向治疗后复查 CT, 2、4 组淋巴结缩小; E. 胸腔镜下清扫 2、4 组淋巴结; F. 胸腔镜下清扫 7、8 组淋巴结; G. 肿瘤腺癌成分: 癌细胞形成不规则的腺体或腺样结构, 核大小不一 (HE 染色 ×200); H. 肿瘤鳞癌成分: 癌细胞呈片状或不规则巢状, 细胞境界不清, 核仁明显 (HE 染色 ×200); I. 2021 年 3 月复查胸部 CT 肺窗示余肺复张良好; J. 2021 年 3 月复查胸部 CT 纵隔窗示残端未见异常 图 2 A. 治疗前胸部 CT 示右下肺背段占位, 大小约 7.4 cm × 6.8 cm, 合并阻塞性炎症; B. 治疗前胸部 CT 示隆凸下淋巴结肿大、融合; C. 新辅助化疗 2 个周期后复查 CT, 肿瘤缩小, 大小约 5.8 cm × 5.0 cm; D. 新辅助化疗后纵隔淋巴结稍缩小; E. 靶向治疗 3 个月复查 CT, 肿瘤明显缩小, 大小约 3 cm × 4 cm; F. 靶向治疗后复查 CT, 纵隔窗示淋巴结缩小, 中间干支气管周围组织较前清晰; G. 胸腔镜下肿瘤切除后清扫隆凸下淋巴结; H. 浸润性腺癌, 实性型: 癌细胞形成不规则的腺体或腺样结构, 核大小不一, 可见核分裂像 (HE 染色 ×400); I. 2021 年 10 月复查 CT 肺窗示余肺复张良好; J. 2021 年 10 月复查 CT 纵隔窗示残端未见异常

利于更精准的诊断治疗。②对于类似病例 1 术前小标本明确诊断鳞癌, 基因检测提示 EGFR 突变, 应考虑腺鳞癌可能。③对于 EGFR L858R 突变的患者, 优先考虑使用达可替尼、埃克替尼 + 贝伐珠单抗或

埃克替尼, 对比新辅助化疗, 可能获益更大^[6]。④新辅助化疗和新辅助免疫治疗均会引起组织增厚、粘连、水肿, 血管脆性增加, 加大解剖难度和出血风险, 新辅助靶向治疗的患者是否存在同样的问题, 目

前尚无大样本的回顾性分析。病例 1 胸腔内只有少许粘连;病例 2 粘连情况较严重,可能与其之前 2 个周期化疗有关。对于粘连严重、解剖困难的病例,我们的经验是术中应轻柔操作,尽量减少肺叶的反复翻动,可尝试“单项式”切除;对于血管分离或者吻合器通过困难者,可尝试使用引导管引导吻合器,必要时予“罗密欧”预阻断血管主干;对于出血患者,若腔镜下止血困难,应及时中转开胸。⑤新辅助靶向治疗后最佳手术时机,目前主流观点认为 8~16 周为宜,但每个病例具体何时最佳,需术者综合考虑评定。⑥对于 EGFR 突变阳性且接受靶向辅助治疗的Ⅲ期 NSCLC,术后辅助放疗的作用和时机尚不明确。因此,我们未推荐患者行术后辅助放疗。⑦术后的靶向辅助治疗,ADJUVANT 研究、EVAN 研究、ADAURA 研究均显示对比术后辅助化疗,驱动基因阳性的 N2 患者获益更多^[7,8]。术后靶向用药时间,现有研究多采用 2 年维持治疗^[7~10],尚无随机对照研究证据提供最佳的维持用药时间。对于病例 1 复合成分肿瘤建议针对性化疗。

我们认为新辅助靶向治疗后手术具有可行性,有效的靶向治疗可使部分局部晚期肺癌降期,从而获得根治性手术的机会,避免无尽放化疗的痛苦。手术有助于明确靶向治疗后肿瘤内的分子病理学结构或变化,为后续个体化治疗提供精准信息。新辅助靶向治疗模式副作用小,可提高部分患者生存期及生活质量。但最终是否能够提高患者的总生存期,还需大样本研究的进一步验证。总之,新辅助靶向治疗仍处于探索阶段,术后辅助治疗模式及预后仍有待进一步研究。

参考文献

1 Zhang Y, Fu F, Hu H, et al. Gefitinib as neoadjuvant therapy for

- resectable stage II – III A non-small cell lung cancer: A phase II study. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2021,161(2):434 – 442.
- 2 Xiong L, Lou Y, Bai H, et al. Efficacy of erlotinib as neoadjuvant regimen in EGFR-mutant locally advanced non-small cell lung cancer patients. *J Int Med Res*,2020,48(4):300060519887275.
- 3 Zhong W, Chen K, Chen C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage III A – N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): A randomized phase II study. *J Clin Oncol*,2019,37(25):2235 – 2245.
- 4 李学昌,齐文杰,刘军强,等. 吉非替尼术前新辅助治疗肺腺癌 1 例. *临床肿瘤学杂志*,2014,19(10):959 – 960.
- 5 韩 斌,李 川,葛 楠,等. Ⅲ A 期非小细胞肺癌术前靶向治疗对手术效果影响. *齐鲁医学杂志*,2017,32(3):274 – 275.
- 6 Cui JW, Zhou Q, Lu S, et al. The Chinese Thoracic Oncology Group (CTONG) therapeutic option scoring system: a multiple-parameter framework to assess the value of lung cancer treatment options. *Transl Lung Cancer Res*,2021,10(8):3594 – 3607.
- 7 Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage III A EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*,2018,6(11):863 – 873.
- 8 Zhong W, Wang Q, Mao W, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II – III A (N1 – N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*,2018,19(1):139 – 148.
- 9 Kelly K, Altorki N, Eberhardt W, et al. Adjuvant Erlotinib versus placebo in patients with stage I B – III A non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*,2015,33(34):4007 – 4014.
- 10 Goss G, O’callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol*,2013,31(27):3320 – 3326.

(收稿日期:2021 – 09 – 03)

(修回日期:2022 – 03 – 13)

(责任编辑:李贺琼)