

• 述评· 抗疫特约稿 •



[专家简介] 郎锦义,一级主任医师、教授、博士生导师。现任四川省肿瘤医院(电子科技大学医学院附属肿瘤医院)党委书记,四川省癌症防治中心主任,四川省肿瘤医院所长。享受国务院特殊津贴专家,国家卫计委有突出贡献中青年专家,省医学甲级重点学科带头人/国家重点肿瘤专科学科带头人,四川省“天府万人计划”天府名医项目入选者,四川省政府学术技术带头人(首批),四川省卫生计生首席专家,四川省卫计委学术技术带头人(首批),中央/四川省千保专家组成员、全国卫生计生系统先进工作者、全国优秀科技工作者,首届国之名医获得者,四川省五一劳动奖章获得者、首届“健康四川-大美医者”获得者,“新时代健康卫士”。担任中华医学会放射肿瘤治疗学分会第八届主任委员;中华医学会肿瘤学分会常务委员;中国抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员;中国抗癌协会肿瘤放射治疗专委会副主任委员;国家肿瘤质控中心放射治疗质控委员会副主任委员;中国医院协会肿瘤医院管理分会常委;中国医师协会住院医师规范化培训放射肿瘤科专业委员会副主委;四川省西部放射治疗协会名誉会长;四川省医学会肿瘤医学专委会主任委员;四川省医学会放射肿瘤专委会主任委员;四川省抗癌协会理事长;四川省药品安全专家委员会风险评估与控制分委员会主任委员;四川省人工智能联盟副主席;《中华放射肿瘤学》杂志副总编;《肿瘤预防与治疗》杂志主编;《肿瘤放射治疗学》副主编;《Reports of Practical Oncology and Radiotherapy》杂志编委。从事放射治疗 30 余年,是全国著名的中青年放射肿瘤学家。共发表论文 200 余篇,SCI 收录论文 20 余篇。承担国家课题 10 余项,其中国家自然科学基金 3 项。曾获四川省科技进步二等奖 2 项,三等奖 3 项;四川省医学科技一等奖 2 项。



[专家简介] 王卫东,教授、主任医师,博士生导师,四川省政府学术技术带头人,现任四川省肿瘤医院(电子科技大学医学院附属肿瘤医院)放疗中心副主任,四川省肿瘤医院研究所副所长;担任中华医学会放射肿瘤治疗学分会放射生物学组副组长,中国抗癌协会鼻咽癌专委会常委,中国抗癌协会肿瘤防治科普专委会委员,中国医药生物技术协会基因检测技术分会委员,中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会放射免疫专委会委员,中华医学会放射肿瘤治疗学分会放射免疫及鼻咽癌学组委员,中国生物物理学会辐射与环境专委会委员,四川省抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员,四川省抗癌协会肿瘤标志物专委会副主任委员,四川省医学会肿瘤学专委会常委,四川省医学会放射肿瘤专委会委员,四川省医学会转化医学专委会委员。多家 SCI 专业期刊的编委和审稿人。负责国家科技部重点研发课题 1 项、四川省精准医学重大专项 1 项,以及多项国家自然科学基金和省部级课题,以第一作者或通讯作者发表学术论文 60 余篇,SCI 论著 40 篇;培养博士、硕士研究生 20 余名,获四川省科技进步二等奖 1 项、四川省医学科技一等奖 1 项。

新型冠状病毒肺炎疫期肿瘤患者防控的挑战与对策*

王卫东,冯梅,郎锦义[△]

610041 成都,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院,放射肿瘤学四川省重点实验室 放疗中心

[摘要] 由于手术、放化疗等手段对机体免疫功能造成伤害,肿瘤患者对新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)具有更高的易感性,病情更加凶险,预后极差。肿瘤临床表现的多样性,增加了疑似病例的筛查难度,使得肿瘤患者防控面临诸多挑战。鉴于此,分类管理、精准施策,免疫功能重建,优化肿瘤诊疗路径,以及对特殊场所的精细化防护将是当前肿瘤特殊人群的有效防控策略。

[关键词] 肿瘤;新冠病毒;防控;对策

[中图分类号] R511;R73;R184 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.02.001

引文格式: Wang WD, Feng M, Lang JY. Challenges and strategies for prevention and control of Corona Virus Disease 2019 in cancer patients

[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(2): 87-90. [王卫东,冯梅,郎锦义. 新型冠状病毒肺炎疫期肿瘤患者防控的挑战与对策

[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(2): 87-90.]

[收稿日期] 2020-02-20

[基金项目] *国家自然科学基金(编号:11375124);国家科技部重点研发专项(编号:2017YFC0113904)

[通讯作者] [△]郎锦义, E-mail: langjy610@126.com

Challenges and Strategies for Prevention and Control of Corona Virus Disease 2019 in Cancer Patients

Wang Weidong, Feng Mei, Lang Jinyi

Radiation Oncology Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Lang Jinyi, E-mail: langjy610@126.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 11375124) and grants from Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (NO. 2017YFC0113904).

[Abstract] Due to the damages of immune system induced by chemotherapy, radiotherapy and surgery, cancer patients are more sensitive to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, and are likely to have a more serious medical condition and a poorer prognosis. The diversity of clinical manifestations of tumors has increased the difficulty of screening for suspected cases, which makes the prevention of virus in cancer patients much more challenging. In view of this, classified management, precise strategy, reconstruction of immune function, optimization of tumor diagnosis and treatment path, and fine protection of special places will be effective prevention and control strategies for cancer patients.

[Key words] Cancer; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; Prevention; Strategy

“山川异域,日月同天”,突如其来的新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)疫情考验着每个医务工作者,肿瘤领域也不例外,肿瘤患者人群对新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)更加缺乏抵抗力,其疫情防控面临巨大的挑战。根据现有的各种报道,结合我们的临床经验,本文分析了肿瘤患者 SARS-CoV-2 防控的临床难题,并对精准防控提出了相应对策。

1 肿瘤患者的特殊性

1.1 具有更高的易感性

虽然一般人群普遍易感 SARS-CoV-2,但肿瘤患者风险更高。根据一组数据报告,在 1 590 例新冠肺炎患者中,18 例(1%)具有明确的肿瘤病史,高于中国普通公众的总体肿瘤发病率 0.29%;16 例(有 2 例状态不详)肿瘤患者中的 4 例(25%)在最近的 1 个月内接受过手术治疗或放化疗,其余 12 名(75%)为治疗后定期随访患者。在所有病例中,肺癌是最常见的肿瘤类型(28%)。与没有肿瘤的感染者相比,有肿瘤病史的患者年龄较高(中位 63.1 岁 vs 48.7 岁),具有吸烟史的比例明显高于非吸烟者(22% vs 7%),呼吸困难更明显(47% vs 23%),基线 CT 具有明显肺部病变的比例较高(84% vs 71%)。而其他合并症和 CT 病变的严重程度无明显差异。尤其值得注意的是,肿瘤感染者比无肿瘤的感染者具有更高的严重事件和死亡风险(39% vs

8%)^[1]。

1.2 恶化更快、预后更差

与未曾接受手术或放化疗的感染者相比,在最近 1 个月内接受过手术或放化疗的患者(6/14, 42.9%)临床严重事件的风险更高(75% vs 43%)。调整吸烟史、年龄和内科合并症等风险因素后证实了其高风险。肿瘤病史是严重事件的最高风险因素。在肿瘤患者中,高龄是严重事件的唯一风险因素。肺癌患者感染者发生严重事件的风险并不高于其他肿瘤患者。使用 Cox 回归模型评估时间依赖性严重事件的发生风险,提示与无肿瘤的患者相比,肿瘤患者疾病发展更快速(严重事件中位发生时间,13 天 vs 43 天)^[1]。

2 临床防控面临的挑战

2.1 抗癌治疗引起的免疫伤害增加了感染风险

手术、放射治疗和化学治疗依然是当今肿瘤治疗的三大主流手段,然而,三者无一例外地对机体免疫功能造成严重的伤害。先说手术治疗,无论是传统手术方式还是现今的微创治疗均不同程度地对机体造成应激性损伤,尤其是常常进行区域淋巴结清扫,后者是免疫环路的重要环节,淋巴结清扫带来的免疫危害不言而喻。另外,大量研究证明,全身麻醉会使免疫细胞活性进入深度的抑制状态。放化疗对免疫功能的损伤更是多方面的,这里不一一赘述^[2-5]。

良好的免疫功能是机体对抗 SARS-CoV-2 感染

的最重要防线。其实,从流调数据看出,接触感染源的人群中只有少数人真正发病,而发病的患者中大部分病情较轻,只有少数人发展成重型或危重型。这可能有多种因素造成,比如遗传学背景、年龄、合并疾病等等,但最重要的原因是不同个体的免疫功能的差异^[6-10]。肿瘤患者普遍免疫功能低下,再加上治疗引起的免疫损伤,使得肿瘤患者对 SARS-CoV-2 的防御能力极低。这给肿瘤患者的疫情防控造成极大的挑战,需要更加严格防护措施。

2.2 癌症患者复杂临床表现增加了疑似病例筛查的难度

根据 SARS-CoV-2 感染防控指南,发热、呼吸道症状、血象及肺部炎症改变,再加上接触史,是疑似病例的基本条件^[11-13]。由于 SARS-CoV-2 传染途径的多样性,以及隐性感染的存在和潜伏期的传染性,使得接触史很难确定。在临床上,一般有发热或呼吸道症状,就要进行胸部 CT 和血象检查初筛^[14-15]。但由于以下原因,肿瘤患者的临床筛查难度大大增加:1)肿瘤患者发热极为常见,尤其是冬春季节,其原因除了受凉感冒、感染外,肿瘤负荷过大、肿瘤坏死引起的癌性发热,以及药物引起的发热,比如博来霉素、平阳霉素、双磷酸盐药物和部分抗体药物等都易引起患者发热,这些发热情况无疑会增加临床疑似病例筛查的难度;2)肿瘤患者的外周血淋巴细胞普遍较低,尤其近期做过放疗化疗的患者,而这些极易和疑似病例的血象改变相混淆。据报道,SARS-CoV-2 的靶器官除了呼吸道上皮外,造血及免疫系统也会被累及,导致外周血象改变,主要是淋巴细胞减少;3)多数肿瘤患者合并肺部慢性疾病,肺部炎症改变也很常见,部分影像学特征和 COVID-19 不易区分,也造成疑似病例筛选困难。总之,由于肿瘤患者临床表现的多样性,以及 SARS-CoV-2 传染的特殊性,带来肿瘤患者疑似病例甄别困难。

2.3 肺癌患者是防控的难点

从初步的流调数据看,肺癌患者感染比例较高,病情发展速度快,死亡风险高。由于肺癌患者多合并基础肺部疾病,尤其是慢性阻塞性肺炎疾病,再加上化疗、放疗及分子靶向、免疫治疗引起的肺部损伤,导致肺癌患者更易被 SARS-CoV-2 感染^[16]。另外,肺癌患者多伴有咳嗽、气促等症状,以及肺部非特异性影像改变,在临床上有时很难与疑似病例鉴别。因此,应对肺癌患者给与更加严密的监控和防护手段。

3 防控策略

3.1 分类管理、精准施策

所谓分类是指三个方面,一是根据疫情划分的地理区域,包括爆发区、流行区、及非流行区;二是根据诊断分为:普通患者、疑似患者和确诊患者;三是依据基础疾病分类,肺部恶性肿瘤患者和非肺部肿瘤患者。根据不同的类型,制定针对性的防控方案和临床路径,比如爆发区和流行区的患者需要更加严格的防护,非流行区则可适当放宽限制。普通患者重在“防护”,疑似患者重在“排查”,确诊患者重在“治疗”。

3.2 免疫重建

由于肿瘤患者普遍免疫功能低下,且 SARS-CoV-2 感染可显著抑制免疫功能,表现为淋巴细胞减少。因此,无论是从防护角度,还是从治疗方面,均需尽快重建患者免疫功能。具体手段可以采用“组合拳”方式,给以可靠的免疫增强剂如胸腺肽 a1 等,也可配合中医药手段调节患者免疫功能。事实上,从本次抗疫的实践看,中医药确实发挥了重要作用。

3.3 优化临床路径

在防控 SARS-CoV-2 的同时,如何合理规划抗癌治疗也十分重要。应根据患者具体病情,权衡肿瘤发展快慢和 SARS-CoV-2 风险,科学安排手术、放疗、化疗和分子靶向治疗。在流行区,癌症处于稳定期的患者可考虑推迟辅助化疗和择期手术;应为癌症患者和癌症幸存者提供更强的个人防护;对于感染 COVID-19 的癌症患者,特别是高龄或具有其他合并症的患者,应给予更严密的观察或治疗。因此,COVID-19 疫期癌症患者以预防为主,可酌情推迟抗癌治疗,加强个人防护。

3.4 提前干预,避免病情进展

由于肿瘤患者感染 SARS-CoV-2 比普通感染患者更易进展,恶化极快,一旦转为重症死亡率极高,留给临床救治的时间很短。这一特征要求对肿瘤患者轻型病例,不能按常规处理,一旦确诊就积极给以最强的抗 SARS-CoV-2 和支持治疗,尽可能把病情控制在轻型阶段,避免转化为重型和危重型。

3.5 特殊场所的精细防控

主要包括影像科、放射治疗中心、PICC 穿刺中心等场所,这些都是肿瘤患者和医护人员聚集的地方,人流量大,还包括患者家属,疫情防控压力极大。稍有不慎将导致大范围传染,医护人员和患者都会累及,也会带来整个场所关闭,影响全体肿瘤患者后续治疗。因此,这些特殊场所防控要有顶层设计,医

护患和诊疗“一盘棋”，流程无缝连接，做到：1) 患者全程可控，尤其是住院患者应该配备电子手环，严格追踪患者及家属流向，避免感染接触；2) 科学排序，全员预约制，做到“零等待”，避免患者及家属在诊疗场所聚集；3) 关键卡口做好体温监控，详细登记，不放过任何疑似病例，确保特殊场所的绝对安全；4) 根据防护级别，给以相应的防护措施和消毒处理；5) 准备好必要的防控预案，比如发热病人和疑似患者就地隔离等。

[参考文献]

- [1] Liang WH, Guan WJ, Chen RC, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection : A nationwide analysis in China [J]. *Lancet*, 2020, doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- [2] Satgé D. A tumor profile in primary immune deficiencies challenges the cancer immune surveillance concept [J]. *Front Immunol*, 2018, 9 : 1149.
- [3] Roybal KT, Lim WA. Synthetic immunology : Hacking immune cells to expand their therapeutic capabilities [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35 : 229-253.
- [4] Trapani JA, Darcy PK. Immunotherapy of cancer. *Aust fam physician* [J]. *Aust Fam Physician*, 2017, 46(4) : 194-199.
- [5] Miller JF, Sadelain M. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4) : 439-449.
- [6] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020 [Online ahead of print].
- [7] Jiang SB, Xia S, Ying TL, et al. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, doi : 10.1038/s41423-020-0372-4.
- [8] 周灵, 刘辉国. 新型冠状病毒肺炎患者的早期识别和病情评估 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(00) : E003. doi : 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0003.
- [9] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : A descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, doi : 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [10] Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human : A descriptive study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, doi : 10.1097/CM9.0000000000000722.
- [11] Lei JQ, Li JF, Li X, et al. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia [J]. *Radiology*, 2020, doi : 10.1148/radiol.2020200236.
- [12] Li Q, Guan XH, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi : 10.1056/NEJMoa2001316.
- [13] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1) : 221-236.
- [14] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission : A study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, doi : 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [15] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi : 10.1056/NEJMoa2001017.
- [16] Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, et al. The role of inflammation in lung cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 816 : 1-23.