

一例肿瘤合并2019冠状病毒病患者的治疗决策分析

叶子奇, 洪 昀, 吴秀华, 洪东升, 张燕芳, 董曦浩, 饶跃峰, 卢晓阳

浙江大学医学院附属第一医院药学部, 浙江 杭州 310003

[摘要] **目的:**探讨对于亟待进行肿瘤根治术的患者,在感染严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)后如何选择手术治疗时机。**方法:**详细分析了1例乙状结肠癌合并SARS-CoV-2感染患者的治疗过程,以及该患者在病毒两次转阴后进行根治性手术后的恢复情况。**结果:**患者术后恢复良好,炎症指标、发热等临床表现改善,肺部病灶也维持稳定。**结论:**对于亟待进行肿瘤根治术且合并新型冠状病毒感染的患者,在符合病毒核酸检测两次阴性条件之后进行肿瘤根治术似乎是可行的。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒2; 2019冠状病毒病; 新型冠状病毒肺炎; 结肠癌; 抗肿瘤治疗; 病毒转阴; 治疗时间窗

[中图分类号] R730.5 **[文献标志码]** A

Management of a colon cancer patient infected with corona virus disease 2019

YE Ziqi, HONG Yun, WU Xiuhua, HONG Dongsheng, ZHANG Yanfang, DONG Xihao, RAO Yuefeng, LU Xiaoyang (*Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China*)

Corresponding author: LU Xiaoyang, E-mail: luxiaoyang@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-1001-0160>; RAO Yuefeng, E-mail: raoyf@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-3098-2768>

[Abstract] **Objective:** To explore the feasibility of surgical treatment for cancer patients complicated with corona virus disease 2019 (COVID-19). **Methods:** The management and clinical outcome of a sigmoid cancer patient with COVID-19 were analyzed. **Results:** The inflammation indicators and fever of this patient were effectively controlled and the lung lesions remained stable after active anti-viral treatment, then the

收稿日期:2020-03-04 接受日期:2020-03-20

基金项目:浙江省自然科学基金委/浙江省药学会联合基金(LYY18H310002);浙江省药学会肿瘤药学专项基金(ZYYZL01)

第一作者:叶子奇(1984—),男,硕士,主管药师,主要从事抗肿瘤药物药理及临床药学研究;E-mail: ziqiye@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-5075-3022>

通信作者:卢晓阳(1964—),女,硕士,主任药师,硕士生导师,主要从事医院药学及临床药学研究;E-mail: luxiaoyang@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-1001-0160>. 饶跃峰(1979—),男,博士,主任药师,硕士生导师,主要从事医院药学及临床药学研究;E-mail: raoyf@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-3098-2768>

radical colectomy was performed after the viral negative conversion for twice.

Conclusion: The case indicates that it may be feasible to undergo radical tumor surgery for cancer patients with COVID-19 after the virus nucleic acid testing turns negative and more studies are needed to confirm this conclusion.

[Key words] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Corona virus disease-19; Novel coronavirus pneumonia; colorectal cancer; cancer treatment; virus negative; timing of treatment

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020, 49(1):1-5.]

2019 冠状病毒病 (corona virus disease-19, COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的病毒性感染病, 疫情目前已在包括中国在内的多个国家暴发^[1]。肿瘤患者由于肿瘤侵袭以及化疗、手术等抗肿瘤治疗的影响, 往往处于免疫抑制状态, 可能导致其更易感染 SARS-CoV-2^[2-5]。但是, 目前对于肿瘤患者感染 SARS-CoV-2 后是否继续进行抗肿瘤治疗及治疗时间窗的选择研究较少。最新文献报道, 一个月内进行过化疗或手术的肿瘤患者感染 SARS-CoV-2 后临床严重不良事件的发生率显著高于未进行这些治疗的患者^[6]。因此建议在 SARS-CoV-2 感染期间延迟抗肿瘤治疗及加强监测。

手术切除是唯一可以治愈局限性肿瘤的治疗手段, 及时手术对于肿瘤患者的预后具有极其重要的意义, 推迟手术可能会导致患者病情恶化并最终影响预后。因此, 选择手术时机是目前合并 SARS-CoV-2 感染的肿瘤患者抗肿瘤治疗的核心问题之一。目前《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[7] (以下简称《诊疗方案》) 提出 SARS-CoV-2 感染患者的出院标准为连续两次呼吸道标本核酸检测阴性。但对于一些亟待手术治疗的肿瘤患者, 当呼吸道病毒核酸检测两次转阴后是否可以及时进行肿瘤根治术? 浙江大学医学院附属第一医院为浙江省省级 SARS-CoV-2 感染患者定点收治医院, 本文结合该院收治的 1 例感染 SARS-CoV-2 的结肠癌患者在呼吸道病毒核酸检测两次转阴后实施肿瘤根治术的临床案例, 探讨合并 SARS-CoV-2 感染的肿瘤患者进行肿瘤根治术的治疗时机选择问题, 希望为类似病例的临床治疗提供参考。

1 病历摘要

1.1 入院前治疗情况

患者男性, 62 岁。2020 年 1 月中旬无明显诱因下出现发热, 体温最高 39 °C。患者至宁波某医院住院治疗, 当时经验性诊断为“社区获得性肺炎、流感”, 遂给予莫西沙星 400 mg, 1 次/d, 奥司他韦 75 mg, 1 次/12 h。进一步查胸部 CT 提示两肺弥漫性间质性改变, 血常规检查示白细胞 $4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $2.68 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $1.15 \times 10^9/L$, 降钙素原 (PCT) $0.05 \mu g/L$, 均在正常范围内, C 反应蛋白 (CRP) 偏高, 为 35.1 mg/L, 考虑为病毒性肺炎。患者经治疗后症状无明显好转, 胸部 CT 提示肺部病灶明显进展, 并逐渐出现低氧血症。1 月 24 日患者筛查 SARS-CoV-2 核酸提示阳性后, 给予阿比多尔片 200 mg (3 次/d) 联合洛匹那韦/利托那韦 2 片 (2 次/d) 抗病毒治疗。治疗后患者的症状改善不明显, 胸闷气急逐渐加重, 给予气管插管。为求进一步治疗, 于 2020 年 1 月 29 日转至我院重症监护室。

1.2 术前相关治疗及检查情况

入院后, 患者完善检查, 体温 37.4 °C, 心率 69 次/min, 呼吸 12 次/min, 血压 135/63 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。考虑 COVID-19 (危重型) 诊断明确, 继续给予阿比多尔联合洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗。血常规检查发现中性粒细胞比例偏高 (90.9%), CRP 偏高 (44 mg/L), 且 PCT 也偏高 (0.07 ng/mL), 提示除了病毒感染可能还合并细菌感染。由于外院已使用过喹诺酮类药物且效果欠佳, 抗感染治疗方案调整为哌拉西林他唑巴坦注射液 4.5 g, 1 次/8 h。同时给予甲泼尼龙注射液 40 mg, 1 次/d 抗炎治疗 (患者体质量为 89 kg)。

2月19日,患者全腹增强CT结果提示乙状结肠癌伴渗血,且当天呼吸道SARS-CoV-2核酸检测已第二次阴性(2月16日SARS-CoV-2核酸检测第一次阴性)。血常规检查发现中性粒细胞比例仍偏高(79.8%),CRP偏高(107.39 mg/L),且PCT偏高(0.22 ng/mL),考虑目前抗感染控制不佳,抗感染治疗方案调整为头孢他啶阿维巴坦2.5 g,1次/8 h。患者检测结果表明 β -D葡聚糖偏高(67.4 pg/mL),且患者持续性发热,加用抗真菌药物卡泊芬净50 mg,1次/d。抗病毒治疗方案改为达芦那韦/考比司他1片,1次/d治疗。继续对该患者进行SARS-CoV-2核酸检测。

1.3 术后治疗及恢复情况

根据患者进一步的检查结果,经多学科会诊后,考虑肿瘤目前虽处于局限期,但转移风险较高,且该患者SARS-CoV-2核酸检测结果已两次阴性,建议立即行手术治疗。遂于2020年2月21日行乙状结肠癌根治术。因患者白细胞计数偏少($2.4 \times 10^9/L$),给予人粒细胞集落刺激因子针150 μ g,1次/d,用至2月23日白细胞计数升为 $8.6 \times 10^9/L$,继续抗病毒抗感染治疗方案不变。患者手术后生命体征稳定,影像学检查显示肺部病灶好转,目前SARS-CoV-2核酸检测已连续7次检测阴性,停用抗病毒药物,其余治疗方案不变。

患者的主要检查指标变化情况见表1,可以发现患者的总体检查指标结果平稳。白细胞计数及中性粒细胞计数在术后有短暂升高主要考虑粒

细胞集落刺激因子的作用,在停用该药物后白细胞与中性粒细胞计数恢复正常范围。有证据表明,COVID-19患者的常见实验室指标异常为淋巴细胞减少和转氨酶升高,大多数患者在入院时前降钙素水平在正常范围^[1,8-9]。该患者的淋巴细胞指标基本在正常范围,提示该患者的SARS-CoV-2感染已经得到有效控制。该患者由于病毒感染后肺部损伤较重,目前CRP及PCT都偏高,依然需要继续抗感染治疗,该患者的肝功能、肾功能指标基本正常,无需特别进行针对性治疗。在整个手术治疗前后,患者的体温也基本维持在一个稳定状态(图1)。

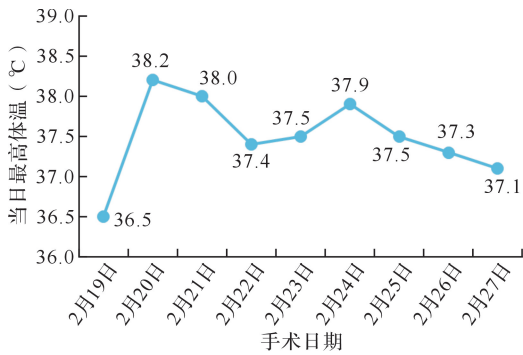
2 讨论

肿瘤患者罹患COVID-19后的严重不良事件(进入ICU治疗或者死亡)发生率显著高于非肿瘤患者,且肿瘤患者比非肿瘤患者感染SARS-CoV-2后的病情恶化速度更快。一个月内进行过化疗或手术的肿瘤患者感染SARS-CoV-2后临床严重不良事件的发生率显著高于未进行这些治疗的患者^[6]。肿瘤和抗肿瘤治疗都是SARS-CoV-2患者病情恶化的高危因素之一。因此目前推荐在SARS-CoV-2感染期间延迟抗肿瘤治疗及加强监测^[6]。肿瘤根治术是局限期肿瘤的唯一治愈手段,以结直肠癌为例,如因未及时手术而导致全身性转移,即便可进行姑息性化疗,患者的5年存活率仍不足20%^[10]。因此,如何选择肿瘤根治术的治疗时机是事关合并COVID-19的局限期肿瘤患

表1 一例肿瘤合并COVID-19患者乙状结肠癌根治术前后主要实验室指标变化

Table 1 Laboratory examination of a COVID-19 patient before and after sigmoid colon cancer radical resection

检测指标	正常值范围	术 前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4~10	3.6	4.2	11.8	6.6
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	2~7	2.9	3.4	10.1	5.0
血红蛋白(g/L)	131~172	84	108	99	117
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	0.8~4.0	0.4	0.9	2.1	1.6
血小板计数($\times 10^9/L$)	83~303	66	49	75	67
C反应蛋白(mg/L)	0~8	70	107	95	86
降钙素原(ng/mL)	0.00~0.05	0.18	0.37	0.23	0.19
丙氨酸转氨酶(U/L)	9~50	33	21	31	17
天冬氨酸转氨酶(U/L)	15~40	22	17	35	18
碱性磷酸酶(U/L)	45~125	66	61	88	96
总胆红素(μ mol/L)	0~26	43.8	30.0	23.7	27.7
白蛋白(g/L)	40~55	34.7	31.6	31.7	30.3
肌酐(μ mol/L)	57~111	43	48	43	45



COVID-19:2019 冠状病毒病.

图1 一例肿瘤合并 COVID-19 患者乙状结肠癌根治术前后体温变化情况

Figure 1 Body temperature of a COVID-19 patient before and after sigmoid colon cancer radical resection

者预后的重要问题。

本文所述乙状结肠癌患者处于局限期,但转移风险较高,须尽早实施手术治疗。在明确 COVID-19 危重型诊断,及时给予抗病毒、抗感染等治疗后,患者 SARS-CoV-2 感染得到有效控制,核酸检测两次阴性,符合诊疗方案推荐的出院标准。综合评估后,对患者实施了肿瘤根治术。术后患者恢复良好,炎症指标、发热等得到有效控制,肺部病灶也维持稳定,表明该患者在该时间窗内进行肿瘤根治术是安全且有效的。因此,对于肿瘤合并 SARS-CoV-2 感染的患者而言,虽然目前的证据推荐推迟抗肿瘤治疗的时间^[6],但在符合病毒核酸检测两次阴性条件之后进行肿瘤根治术是可行的。当然,由于目前的证据依然十分有限,该结论仍需要更多高质量临床研究进行论证。

需要注意的是,由于存在 SARS-CoV-2 核酸检测两次阴性出院后又“复阳”的案例,对于这些患者,手术过程必须严格遵照相关防护规定,密切协调外科、麻醉等各部门;所有可能接触的人员均需进行二级或三级防护,如穿防护服,佩戴护目镜、正压防护面罩、医用防护口罩,穿长筒鞋套等。手术需在负压环境进行,术中轻柔操作,尽量避免误伤。术后对手术用品及医疗垃圾需及时进行隔离处理^[11]。

综上所述,肿瘤合并 COVID-19 患者优先进行抗病毒治疗,抗肿瘤治疗延后。当 SARS-CoV-2 核酸检测至少两次阴性以后进行抗肿瘤治疗似乎是安全的,但是目前的证据仍比较有限。对于本

例患者,由于病情危重,药物使用品种较多且疗程较长,临床药师全程参与多学科讨论,分析药物使用合理性,及时进行医嘱重整并注意监测药物不良反应,以保障患者安全、合理用药。建议临床关注确诊 SARS-CoV-2 感染的肿瘤患者,综合考虑肿瘤及 SARS-CoV-2 感染情况,制订合理的治疗方案及药物监测,以更好地改善患者的预后。

参考文献

- [1] 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, 395 (10223): 507-513. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [2] KAMBOJ M, SEPKOWITZ K A. Nosocomial infections in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (6): 589-597. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70069-5.
- [3] LI J Y, DUAN X F, WANG L P, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014:286170. DOI:10.1155/2014/286170.
- [4] LONGBOTTOM E R, TORRANCE H D, OWEN H C, et al. Features of postoperative immune suppression are reversible with interferon gamma and independent of interleukin-6 pathways [J]. *Ann Surg*, 2016, 264 (2):370-377. DOI:10.1097/SLA.0000000000001484.
- [5] SICA A, MASSAROTTI M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity [J]. *J Autoimmun*, 2017, 85:117-125. DOI:10.1016/j.jaut.2017.07.010.
- [6] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- [7] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [S/OL]. 国卫办医函 [2020]104号, (2020-03-03) [2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (Trial version 7) [S/OL]. No. 104 [2020] of the General Office of the National Health Commission, (2020-03-03) [2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. (in Chinese)
- [8] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features

- of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. **Lancet**,2020,395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [9] 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. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
- [10] HEINEMANN V, VON WEIKERSTHAL L F, DECKER T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer(FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. **Lancet Oncol**,2014,15(10):1065-1075. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
- [11] 黄耿文.新型冠状病毒肺炎疫情下实施普通外科手术的思考和建议[J]. **中华普通外科杂志**,2020,29(2):127-130. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.001.
- Huang Gengwen. Thoughts and advices on performing procedures in general surgery during the outbreak of novel coronavirus pneumonia[J]. **Chinese Journal of General Surgery**,2020,29(2):127-130. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.001. (in Chinese)

[本文审编 黄萍 沈敏]