

特发性肺间质纤维化合并肺癌 48 例 临床分析

Clinical Analysis of 48 Cases of Idiopathic Pulmonary Interstitial Fibrosis Complicated with Lung Cancer // CHI Xiao-rui, GUO Yan-jun, WANG Lei-rong, SUN Yang

迟晓蕊, 郭彦君, 王镭蓉, 孙 洋
(青岛大学附属医院, 山东 青岛 266000)

摘要: [目的] 总结特发性肺间质纤维化合并肺癌(IPF-LC)的临床表现、诊断及预后情况。[方法] 收集 48 例 IPF-LC 患者的临床资料进行回顾性统计分析。[结果] 48 例患者中男性 43 例、女性 5 例, 平均发病年龄 74 岁, 临床表现以咳嗽(35/48)、咳痰(31/48)、憋气(26/48)为主。46 例患者胸部 CT 中 26 例患者肿块发生在肺纤维化病变较为明显的周边区域, 20 例患者出现在右肺下叶。实验室检查以癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶升高较多, 病理类型以鳞癌(21/38)、腺癌(10/38)为主, 且大部分患者发现时处于Ⅳ期。治疗过程中 38 例出现不同程度的肺部感染, 11 例出现Ⅰ型呼吸衰竭, 2 例出现Ⅱ型呼吸衰竭。24 例患者的中位生存期为 6.3 个月。[结论] IPF-LC 患者的临床表现缺乏一定特异性, 容易造成漏诊。对特发性肺间质肺纤维化治疗过程中应密切随访, 及时排查肿瘤可能, 尽可能提高患者疗效。

关键词: 特发性肺间质纤维化; 肺癌; 肿瘤标志物

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2020)05-0458-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B018

特发性肺间质纤维化指的是一种发生在成年人的、持续进展的、原因不明的、纤维化性致死性肺疾病, 在间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)中约占 20%, 影像学和(或)组织学类型符合寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)^[1]。近年国内外多项研究均发现, 特发性肺间质肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)为肺癌发生的高危因素, IPF 患者中肺癌的发病率明显高于普通人群^[2-3], 另外特发性肺间质纤维化合并肺癌(lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis, IPF-LC)的患者常因 IPF 疾病本身的限制而无法进行有效的放化疗、靶向治疗及免疫治疗, 同时常规放化疗、靶向药物治疗及免疫治疗又会加重肺纤维化。目前越来越多的证据表明吉西他滨、环磷酰胺、紫杉醇、多西紫杉醇等化疗药物以及放疗均可造成急性的肺间质炎症, 从而短期内诱发呼吸衰竭甚至急性呼吸窘迫

综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[4]。IPF-LC 治疗难度大, 预后差, 生存期短。现通过总结 48 例 IPF-LC 患者的临床资料, 为临床工作者对 IPF-LC 的诊断及治疗提供帮助。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性分析我院诊治 48 例 IPF-LC 患者的临床资料。IPF 的诊断符合 2018 年美国胸科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会和拉丁美洲胸科学会共同发表的 IPF 临床实践指南。肺癌的诊断经手术切除病理、支气管镜活检病理、经皮肺穿刺活检病理、痰脱落细胞学检查、淋巴结活检等病理诊断确诊。男性 43 例, 女性 5 例, 平均年龄(74±8)岁。统计的 15 例患者从诊断 IPF 到肺癌时间间隔 0.5 年~10 年不等, 中位间隔时间为 5.5 年, 平均间隔时间为 (4.76±3.12)年。

1.2 临床特征

患者主要临床表现为咳嗽(35/48)、咳痰(31/48)、

基金项目: 北京市希思科临床肿瘤学研究基金会资助临床研究(Y-HS2019-37)

通信作者: 孙洋, 住院医师, 硕士; 青岛大学附属医院市北院区肿瘤内科, 山东省青岛市市北区嘉兴路 7 号(266000); E-mail: 15063990117@163.com

收稿日期: 2019-11-20; **修回日期:** 2020-01-17

憋气(26/48)、胸闷(20/48)、胸痛(13/48)、咯血(9/48)、发热(7/48)等症状,患者常因咳嗽、咳痰、胸闷、憋气进行性加重或无明显原因的咯血就诊。在48例患者中,38例患者出现不同程度肺部感染,感染率达79%,13例患者出现呼吸衰竭,I型呼吸衰竭达84.6%。

1.3 实验室检查

肿瘤标志物检验中,CEA升高27例、CYFRA21-1升高21例、NSE升高18例、糖类抗原125(CA125)阳性13例、鳞状细胞癌相关抗原测定(SCC)阳性11例、糖类抗原153(CA153)阳性5例、糖类抗原199(CA199)阳性4例。

1.4 影像学检查

胸部CT显示病变多以双肺下叶周边部胸膜附近呈网格状或者条索状的毛玻璃特征为主。在46例患者肺CT发现,26例肿瘤发生在肺纤维化程度较为明显的区域内表现为团块或结节状影,伴有分叶、毛刺或者空洞形成,右肺(33/46)与左肺(13/46)之间无显著性差异,且右肺下叶(20/33)与上叶(8/33)、肺门(3/33)及中叶(2/33)间差异明显。

1.5 病理类型及分期

在病理检查38例患者中,病理类型以鳞癌(21/38)、腺癌(10/38)为主,同时也存在小细胞肺癌(6/38)、大细胞肺癌(1/38)。大部分患者已处于中晚期,在31例非小细胞肺癌患者中,原位癌1例,Ib期1例,II期2例,III期5例,IV期22例。6例小细胞肺癌患者中局限期1例,广泛期5例。

1.6 治疗

14例治疗患者中,7例患者行单纯化疗,2例患者行手术及术后辅助化疗,1例行粒子植入介入治疗,3例行口服EGFR-TKI靶向药物治疗,其余患者因高龄、身体状况或家庭因素未特殊治疗,仅应用抗感染等对症支持治疗。

1.7 预后

住院期间38例患者出现肺部感染,其中12例为化疗或靶向药物治疗过程中所发生的肺部感染。11例发生I型呼吸衰竭的患者中10例死亡,2例患者因II型呼吸衰竭死亡,4例患者因肿瘤进展导致的全身衰竭而死亡,7例患者因自身肺功能差或家庭因素终止治疗,其余患者失访。统计24例患者中位生存期为6.3个月。

2 讨论

目前,特发性肺间质肺纤维化(IPF)的发病率呈不断上升的趋势^[5],并且其3年内急性恶化的发生率为20.7%^[6-7]。多中心调查结果发现70岁以上的IPF人群中合并肺癌的发生率较高,且其发病的高发年龄高于单纯的IPF患者的高发年龄^[8-9]。本研究调查中发病中位年龄为74岁,平均发病年龄也与国内外数据相符,从诊断IPF到肺癌平均间隔时间为4.76年。因此,我们建议具有IPF病史在3年以上,吸烟的65岁以上男性患者应规律随访,检测病情变化,及早明确新发病变,以改善患者的预后。

由于IPF患者本身存在干咳、胸闷憋气等症状,合并肺癌时往往缺乏一定的特异性,部分患者出现咯血,以及便血、腹痛、乏力、四肢水肿、胸水等症状。近年来的研究发现IPF合并肺癌的风险随着CEA及CA125升高而增加^[10]。本研究中患者肿瘤标志物以CEA、CYFRA21-1、NSE、CA125、SCC升高较多。因此,在临床中IPF患者原有的呼吸系统症状较前加重或者出现难以解释的胸水、痰中带血或咯血时,可以通过以上指标动态观察,当肿瘤标志物持续升高时,应建议患者行胸部CT、气管镜等检查明确有无合并肺癌。

胸部CT对于IPF患者合并肺癌的筛查和诊断具有重要的价值,除IPF-LC时,肿块易发生在肺纤维化病变较明显的肺周边近胸膜区域外^[11],肿瘤位于右肺的人数较多,考虑原因可能与双肺的解剖学差异有关,左主支气管细而长,嵴下角大,斜行,右主支气管短而粗,嵴下角小,走行较直,因此在相同的肺状态下,右肺下叶受到的理化因素多于左下叶,更容易发生肿瘤。IPF患者定期规律随访胸部CT,对于早期肺癌的诊断及治疗具有重要意义。

本研究同时发现,IPF-LC患者病理类型以鳞状细胞癌较常见,高达50%以上。对于IPF的治疗,目前越来越多的证据表明吉西他滨、环磷酰胺、紫杉醇、多西紫杉醇等化疗药物以及靶向药物如厄洛替尼均可造成急性的肺间质炎症,从而短期内诱发呼吸衰竭或ARDS^[12]。在临床治疗中,治疗方案的选择往往取决于患者肺功能状态、肺纤维化程度以及肿瘤分期。本研究中,12例IPF-LC患者化疗或应用靶向药物过程中发生肺部感染,其中8例因肺部感染

加重、呼吸衰竭而死亡。统计的 24 例患者的中位生存期仅为 6.3 个月,患者生存期短,预后差。

综上,IPF-LC 患者在临床上往往具有肺纤维化及肺肿瘤的两方面特点,在 IFP 的治疗过程中应重点排查肿瘤,有利于早期发现,及早治疗,最大限度地提高患者的生存质量,延长患者的生存期。

参考文献:

- [1] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2018, 198 (5): e44-e68.
- [2] JafariNezhad A, YektaKooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0202360.
- [3] Han S, Lee YJ, Park JS, et al. Prognosis of non-small-cell lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Scientific reports, 2019, 9(1): 12561.
- [4] Yoneda KY, Scranton JR, Cadogan MA, et al. Interstitial lung disease associated with crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: independent review of four PROFILE trials[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18 (5): 472-479.
- [5] Hewitt RJ, Molyneaux PL. The respiratory microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Annals of Translational Medicine, 2017, 5(12): 250.
- [6] Ubags NDJ, Marsland BJ. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases[J]. The European Respiratory Journal, 2017, 50(3): pii: 1602467.
- [7] Sharp C, Adamali H, Millar AB. Ambulatory and short-burst oxygen for interstitial lung disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 7: CD011716.
- [8] Zhang N, lei W, Zeng H, et al. Clinical analysis of 37 cases of lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. The Practical Journal of Cancer, 2016, 31(9): 1473-1479. [张楠, 雷伟, 曾辉, 等. 特发性肺纤维化合并肺癌 37 例临床分析 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(9): 1473-1479.]
- [9] Sun Y, Guo YJ, Zhou LN. Research progress of idiopathic pulmonary fibrosis with lung cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2017, 22(7): 658-663. [孙洋, 郭彦君, 周丽娜. 特发性肺间质纤维化合并肺癌的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(7): 658-663.]
- [10] Yang M, Topaloglu U, Petty WJ, et al. Circulating mutational portrait of cancer: manifestation of aggressive clonal events in both early and late stages [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 100.
- [11] Choi WI, Park SH, Park BJ, et al. Interstitial lung disease and lung cancer development: a 5-year nationwide population-based study[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(2): 374-381.
- [12] Watad A, Bragazzi N, Grysman L, et al. Lungs in white induced by docetaxel [J]. Isr Med Assoc, 2017, 19(6): 393-394.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。