

· 经验交流 ·

## 特发性肺间质纤维化合并肺癌9例诊治体会

倪楠<sup>1\*</sup>, 林琳<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>辽宁省金秋医院呼吸内科; <sup>2</sup>中国医科大学附属第四医院普通外科, 沈阳 110016)

【关键词】肺间质纤维化; 肺癌

【中图分类号】R563

【文献标识码】B

【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.034

特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种不明原因的肺间质疾病, 是正常肺泡逐渐被纤维组织替代的毁损性肺部疾病<sup>[1]</sup>。近年来肺癌的发病率有逐渐升高的趋势, 目前已证实IPF是肺癌的危险因素<sup>[2]</sup>。我们收集了2009年1月至2014年9月期间辽宁省金秋医院呼吸内科诊治的9例IPF合并肺癌 (IPF-cancer, IPF-CA) 患者, 对其临床资料进行回顾性分析, 总结诊断和治疗体会, 现报告如下。

### 1 临床资料

9例IPF-CA患者中, 男7例, 女2例, 年龄56~79 (63.1±7.1) 岁, 吸烟率78% (7/9)。

IPF的诊断符合2011年美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS)、欧洲呼吸学会 (European Society of Radiology, ERS)、日本呼吸学会 (Japanese Society of Radiology, JRS) 和拉丁美洲胸科学会共同发表的IPF诊断及治疗国际性循证指南。肺癌的诊断经病理明确, 包括手术切除病理、经支气管镜活检、经皮肺穿刺活检、淋巴结活检、痰脱落细胞学检查、胸水脱落细胞学检查。除外肺继发性肿瘤。

血清癌胚抗原 (cancer embryo antigen, CEA) 升高8例。肺功能测定示9例均有限制性通气功能和弥散功能障碍。动脉血气分析示9例均有不同程度的低氧血症。患者均行增强CT和X线检查, 表现为两肺周边部和基底部分为主的网状阴影、牵拉性支气管扩张和/或胸膜下蜂窝影。肺癌的肿块多位于外周, 好发生于纤维化程度较重的肺下叶, 表现为结节影、团块影, 部分呈分叶状、有毛刺。

患者均有不同程度的呼吸困难、咳嗽、咳痰, 并伴有进行性消瘦、乏力、食欲不振等表现。9例患者中: 咳嗽、咳痰、呼吸困难和紫绀9例, 伴食欲不振7例, 伴进行性消瘦、乏力5例, 胸廓扩张和膈肌活动度降低6例, 杵状指、趾4例。鳞癌6例, 腺癌1例, 小细胞肺癌2例。确诊前行糖皮质激素治疗6例, 联合或单独行免疫抑制剂治疗5例。确诊后行手术治疗2例, 行化疗5例, 联合或单独行放疗

4例, 行免疫及生物治疗1例, 行靶向治疗1例。

患者均行随访3~42 (10.0±8.3) 个月。1例放疗患者确诊后3个月死亡, 6例死于呼吸衰竭, 生存期<1年者4例, 生存期>1年者3例, 中位生存期为3~25个月。1例手术患者术后存活至今 (42个月)。

### 2 讨论

IPF也称为隐源性致纤维化性肺炎, 或特发性间质性肺炎, 是一种进展性、非可逆性的致命性肺间质性疾病<sup>[3]</sup>。研究表明, IPF是肺癌的危险因素之一, 并且肺癌的进展也能进一步加重IPF患者的肺损伤<sup>[4]</sup>。IPF如何演变为肺癌, 其发病机制目前尚不能明确, 流行病学研究显示高龄、男性、吸烟、职业接触史及暴露于某种环境中等多种危险因素, 都可以直接或间接导致IPF患者肺癌发病率增高<sup>[5]</sup>。本组病例吸烟率78%、年龄 (63.1±7.1) 岁、男性占7/9, 与文献报道一致<sup>[6]</sup>。此外肺部慢性炎症、肺泡及气管上皮损伤、成纤维细胞分化及细胞增殖等, 均与本病相关<sup>[7,8]</sup>。IPF-CA中肺癌的组织学类型与一般肺癌的类型相似, 以鳞癌最为多见, 其次是腺癌, 再次是小细胞癌、大细胞癌或者混合癌等<sup>[9]</sup>。本组患者鳞癌6例, 腺癌1例, 小细胞肺癌2例。

IPF-CA患者, 因受间质纤维化影响, 或因医师受既往疾病误导, 容易遗漏诊断, 导致延误治疗时机。临床医师应高度重视, 认识到IPF为肺癌的危险因素, 提高警惕性, 凡是有可疑病灶者, 均应进一步检查, 降低误诊概率。本组患者均有呼吸困难和咳嗽、咳痰, 伴不同程度的食欲不振、进行性消瘦、乏力和紫绀等症状。因此患者在原有IPF情况下, 若出现新发症状时, 应及时排除癌变可能。如咳嗽、咳痰加重, 痰中带血, 或呼吸困难加重、进行性消瘦等表现, 均应考虑并发肺癌可能。我们还发现, 89%的患者伴有CEA升高, 有学者发现纤维化性肺炎的肺泡灌洗液中CEA浓度增高<sup>[10]</sup>, 尤其以IPF-CA患者为著, 而高浓度的CEA可能是癌前生化和过度增生的标志。因此, 对IPF患者通常要进行CEA的检测, 若CEA升高, 需警惕

有合并肺癌可能并应进行及时随访。

辅助检查以增强螺旋CT为首选。IPF影像改变表现主要为小叶间隔增厚、两肺弥漫性膜玻璃密度及网格影等。并发肺癌时多表现为所在的肺组织破坏呈囊状,使其在增强CT上显示的肿块轮廓不清晰、内部密度不均匀,部分含有单发或多发的透光区,边缘不光滑、可有毛刺征、胸膜凹陷征、空泡征等。病灶多位于纤维化较重部位,典型影像学表现为,肺周边的分叶状结节样病灶<sup>[9]</sup>。本组患者均行增强CT和X线检查,提示7例(78%)肿块位于周边,且位于纤维化程度较重的肺下叶,其中4例呈圆形或具有锐利边缘的分叶状,2例均为小细胞肺癌侵及周边的蜂窝肺组织而使其边界不清,1例见于右肺中叶,1例见于胸膜下结节。并有2份CT可见瘤内透光区。需要警惕的是,IPF患者常伴有感染,易致实变灶形成,中晚期患者伴有纤维瘢痕形成,在影像学上极易掩盖肺肿瘤病灶,易造成漏诊和误诊。患者明确诊断需行病理检查,传统的开胸肺活检由于创伤大已被临床工作者淘汰,目前主要采用纤维支气管镜肺活检和经皮肺穿刺活检2种方法进行病理诊断<sup>[11]</sup>。患者一般均首选纤维支气管镜检查,可行镜下活组织病理检查,或行肺泡灌洗细胞学检查,阳性率较高,创伤小,多数患者可以耐受,临床应用较广泛。少数患者经纤维支气管镜不能确诊,若全身状态允许,可行数字减影血管造影技术(digital subtraction angiography, DSA)下或胸腔镜下病灶穿刺活检,但创伤较大,受患者病情及医院条件限制,临床应用受限。本组患者行支气管镜检查8例,细胞学病理检查确诊7例,结合肿瘤标志物及影像学检查临床确诊1例,行肺组织穿刺活检确诊1例。

多数IPF患者确诊后,均已使用激素或免疫抑制剂治疗,导致身体条件及免疫状态较差,心肺功能不佳。合并肺癌后,治疗难度增大,预后较差,其死亡率超过其他多数恶性肿瘤疾病<sup>[12]</sup>。手术治疗仍然是首选方式,若患者能够耐受手术,病灶切除后,结合其他治疗手段,疗效尚可。本组病例2例手术治疗,且其中1例为目前生存期最长者。若患者因身体或病情原因,不能行手术治疗,可结合病理类型,采用放化疗为主的综合治疗,但效果欠佳。本组患者行手术治疗2例,行化疗5例,联合或单独行放疗4例,行免疫及生物治疗1例,行靶向治疗1例。1例放疗患者确诊后3个月死亡,1例手术患者术后存活至今(42个月)。

总之,IPF-CA临床较为少见,治疗上以病灶切除的方法效果尚可,若延误诊治,暂无远期疗效较好的治疗方法,因此早期诊断是关键。提示临床医师应提高对该病的认识。

## 【参考文献】

- [1] Smadja DM, Nunes H, Juvin K, *et al.* Increase in both angiogenic and angiostatic mediators in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Pathol Biol(Paris)*, 2014, 62(6): 391–394.
- [2] Li J, Yang M, Li P, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis will increase the risk of lung cancer[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2014, 127(17): 3142–3149.
- [3] King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1949–1961.
- [4] Song DH, Choi IH, Ha SY, *et al.* Usual interstitial pneumonia with lung cancer: clinicopathological analysis of 43 cases[J]. *Korean J Pathol*, 2014, 48(1): 10–16.
- [5] Fyynn MR, Susi P. Engineering controls for selected silica and dust exposures in the construction industry—a review[J]. *Appl Occup Environ Hyg*, 2003, 18(4): 268–277.
- [6] Todd NW, Scheraga RG, Galvin JR, *et al.* Lymphocyte aggregates persist and accumulate in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Inflamm Res*, 2013, 6: 63–70.
- [7] Konigshoff M. Lung cancer in pulmonary fibrosis: tales of epithelial cell plasticity[J]. *Respiration*, 2011, 81(5): 353–358.
- [8] Chilosi M, Zamò A, Doglioni C, *et al.* Migratory marker expression in fibroblast foci of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 95.
- [9] Kishi K, Homma S, Kurosaki A, *et al.* High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2006, 30(1): 95–99.
- [10] Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, *et al.* Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes[J]. *Chest*, 2002, 121(4): 1278–1289.
- [11] Piciocchi S, Romaqnoli M, Chilosi M, *et al.* Prospective evaluation of drug-induced lung toxicity with high-resolution CT and transbronchial biopsy[J]. *Radiol Med*, 2011, 116(2): 246–263.
- [12] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788–824.

(编辑: 吕青远)