DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2005.06.16

·临床经验·

肺间质纤维化合并肺癌四例临床经验总结

吴驰　杨先锋　李龙芸

【中图分类号】 R734.2;R563

特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是弥漫性肺间质性疾病中的一组疾病,其直接致病原因目前仍不清楚。而肺癌则是死亡率极高的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类健康。目前认为肺癌的发生是一个多基因参与的、多步骤、多中心、区域性的癌变过程,要经历从癌前病变(包括轻、中、重度不典型增生)、原位癌、癌的浸润和转移等多个步骤。而单个细胞癌变则主要有以下两阶段:①在初次发生致癌物暴露后,细胞内出现基因与分子异常并不断积累;②最终出现细胞的生长增殖失控,发生转移。随着现代影像学技术的不断发展,在临床工作中不时见到肺间质纤维化与肺癌同时或者先后发生在同一患者。为了了解两者合并的发生规律,我们统计了 1990～2004 年间我院确诊肺间质纤维化合并肺癌患者 4 例,并复习相关文献对其临床特点进行总结。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 1990 年 1 月～2004 年 10 月间我院住院患者中确诊肺间质纤维化合并肺癌患者的相关资料,进行总结和分析。纳入的 4 例患者均为男性,年龄 51～70 岁,平均年龄 60 岁。4 例患者中病程最短 2 年,最长 10 年。患者均具有慢性基础疾病史(表 1)。

表 1　4 例患者的一般资料

Tab 1　General characteristics of the 4 patients

No.	Sex	Age (year)	Basic disease	Smoking amount (packyear)
1	Male	51	① Hypertention ② Hyperlipidemia ③Lower extremity varicose veins	30.0
2	Male	62	Diabetes mellitus	22.5
3	Male	69	①Allergic dermatitis ②Cyst of kidney	15.0
4	Male	70	Chronic bronchitis	40.0

Note: No. 1, 2, 3, 4 represented the 4 patients respectively (and the same followed)

1.2　诊断标准　同时符合以下两条标准可诊断为肺间质纤维化合并肺癌。

1.2.1　肺癌的诊断标准　经病理学检查证实。包括经开胸肺活检、经皮肺穿刺活检、经纤维支气管镜肺活检、痰脱落细胞检查或胸液细胞学检查确诊为肺癌并排除肺继发性肿瘤。

1.2.2　特发性肺间质纤维化诊断标准　采用 2002 年特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)中诊断标准[1]。其中 3 例为 2002 年 7 月后病例,采用 2002 年标准;1 例为 2002 年前病例,为回顾性诊断。

1.3　临床资料　4 例患者均有咳嗽,其中 2 例有气短及喘憋症状,1 例伴咯血。动脉血气分析显示 4 例均为明显低氧血症者;$PaCO_2$ 分压降低者 3 例,$PaCO_2$ 分压正常者 1 例,动脉血 pH 值 7.41～7.44(表 2)。其中鳞癌 1 例,腺癌 2 例,小细胞癌 1 例。肺功能检查:4 例均表现出限制性通气功能障碍和弥散功能障碍(表 3)。胸部 CT 影像表现:4 例均见双肺弥漫性纤维化病变,右下肺团块 2 例,左上肺团块 1 例,胸膜下结节 1 例,合并空洞 1 例,纵隔淋巴结肿大 3 例,肺纤维化灶与肿块重叠 3 例。4 例患者中,2 例未接受进一步治疗,均已死亡;2 例接受化疗,1 例死亡,1 例在治疗中(表 4)。

作者单位:100730　中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院呼吸内科(吴驰、李龙芸);山西运城市中心医院呼吸科(杨先锋)(通讯作者:吴驰,E-mail:wchiwwww@sohu.com)

中国肺癌杂志
www.lungca.org

表 2 4 例患者的主要临床资料

Tab 2 Clinicopathologic characteristics of the 4 patients

No.	Course (year)	Symptom	PaO_2 (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)	Radiological finding	Histology (Diagnostic means)
1	2	Cough	68.9	23.8	DIPF & right lower lobar nodules	Adenocarcinoma (TBLB)
2	2	Cough; Hemoptysis	66.6	37.2	DIPF & right lower lobar mass	Small cell lung cancer (PCTB)
3	5	Cough; Breathlessness	58.4	34.9	DIPF & right lower lobar mass	Adenocarcinoma (PCTB)
4	10	Cough; Dyspnea	73.0	33.9	DIPF & left upper lobar mass with cavity	Squamous cell carcinoma (operation)

Note: DIPF: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis; TBLB: Transbronchial lung biopsy; PCTB: Percutaneous transthoracic biopsy

表 3 肺功能试验结果

Tab 3 Results of pulmonary function test of the 4 patients

No.	TLC (L/min)	FVC (L/min)	DLco (ml/min)
1	3.33	1.95	2.91
2	2.94	1.89	2.36
3	3.19	2.12	2.69
4	3.24	2.27	2.15

Note: TLC: Total lung capacity; FVC: Forced vital capacity; DLco: CO diffusion amount

表 4 4 例患者的转归

Tab 4 Prognosis of the 4 patients

No.	Therapy means	Prognosis
1	Chemotherapy	In therapy
2	No therapy	Death
3	Chemotherapy	Death
4	No therapy	Death

2 讨论

Callahan[2]和 Haddad[3]等最早报道了特发性肺间质纤维化合并肺肿瘤的病例,但其联合发病的机制仍在研究中。新近研究认为在肺间质纤维化的形成和发展过程中存在癌基因的异常活化及抑癌基因的失活[4,5],从而促进了肿瘤的发生。从临床上看,二者联合发病具有其特殊之处:①在性别方面,男性居多。本组 4 例患者均为男性。在其他的报道中,男女患者比例为 10 ∶1,男性患者明显多于女性[6]。本组统计患者以老年患者居多,年龄 51～70 岁,平均年龄 60 岁,文献报道患者平均年龄 53～78 岁[7],略高于单纯肺间质纤维化患者平均年龄。②既往多有大量吸烟史。本文 4 例患者吸烟量累计均在 300 年 · 支以上。据国外资料报告,患者有既往长期吸烟史者占确诊者 90 %以上[7]。③病程常在 2 年以上。本文 4 例病程在 2～10 年不等,平均 4～5 年。而肺间质纤维化患者生存期平均 3.2～5 年[8]。合并发生时,常常是诊断肺间质纤维化在前,确诊肺癌在后。本文中 4 例均如此,和文献报道一致[9]。二者确诊的间隔时间多为 4～5 年,最长 10 年,最短 5 月。④在临床表现方面,本病多以呼吸系统症状为主诉就医,尤其以阵发性咳嗽多见,可有喘息、气促以及咯血等呼吸系统症状。但与其他呼吸系统疾病相比没有特异性。体征上多有明显杵状指及双下肺 Velcro 罗音。晚期多有严重呼吸功能衰竭表现。⑤影像学检查:肿瘤的表现以胸部 X 线片和胸部 CT 上团块或结节影多见,尤其多见于双肺下叶及外周区域(即周围型肺癌),国外报道周围型肺癌占 95 %以上(23/24)[9]。本文 4 例影像学均表现为周围型肺癌,尤以下叶多见(3/4),与文献一致。同时双肺可见弥漫性肺间质纤维增多,双肺体积缩小,后期可伴明显蜂窝肺形成。肿块常见于纤维化明显的区域,同侧常有明显渗出性改变,多伴有纵隔淋巴结肿大。⑥肺功能检查:常提示明显的弥散功能障碍和限制性通气功能障碍。血气分析常有低氧血症及呼吸性碱中毒,疾病晚期常出现严重呼吸功能衰竭。⑦病理分型:各家文献报告肺间质纤维化合并肺癌的病理分型略有不同。Fujita 等[9]统计 24 例肺间质纤维化合并肺癌患者,其中腺癌 10 例(41.7 %),鳞癌 9 例(37.5 %),小细胞癌 5 例(20.8 %)。而 Kawasaki 等[10]统计的手术治疗患者,其中以鳞癌最多(46 %)。我们的资料显示以腺癌最多(50 %),其次分别为鳞癌和小细胞癌。这也与 Fujita 等[9]的研究结果一致。

由此可知,当老年男性在原有肺间质纤维化的表现以外出现新发症状或者原有症状加重时,尤其具备长期吸烟史者,要警惕合并原发性肺部肿瘤的可能,应及时复查胸部 CT。尤其在确诊肺间质纤维化的前 5 年内,应重视定期做胸部 CT 等影像学检查,以便及早发现合并的恶性肿瘤。

虽然目前没有国内有关其患病率的统计资料,但据国外的文献报道肺间质纤维化患者并发肺癌的患病率为 9.8 %～31 %[11～13]。Turner-Warwick 等[11]回顾性调查 205 例肺间质纤维化患者,其中 20 例并发肺癌(9.8 %)。与一般人群比较,肺间质纤维化患者再患肺癌的危险是一般人群的 14.1 倍。而据 Kawasaki 等[10]的统计,在 711 例肺癌患者中有 53 例合并肺间质纤维化(7.5 %),合并纤维化者术后 5 年生存率为 43 %,低于非纤维化组(64.2 %)。合并纤维化组术后死亡率为 36 %,略高于非纤维化组(23.4 %)。而患者

中国肺癌杂志
www.lungca.org

在确诊肺癌后的中位生存期仅 3.4 年 ±3.1 年[11]，提示其预后不佳。

鉴于目前资料较少且多为回顾性资料，因此还不能肯定肺癌的发生与肺间质纤维化相关，需要进行更多前瞻性研究。同时对这类特殊患者群体的治疗也少有文献报道，究竟怎样的患者需要并且能够耐受化疗还有待进一步总结，其治疗的有效性及患者预后均需要更多研究来补充和证实。

参 考 文 献

1　中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 387-389.

2　Callahan WP Jr, Sutherland JC, Fulton JK, et al. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. AMA Arch Intern Med, 1952, 90(4): 468-482.

3　Haddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis (fibrosing alveolitis), atypical epithelial proliferation and lung cancer. Am J Med, 1968, 45(2): 211-219.

4　Takahashi T, Munakata M, Ohtsuka Y, et al. Expression and alteration of ras and p53 proteins in patients with lung carcinoma accompanied by idiopathic pulmonary fibrosis. Cancer, 2002, 95(3): 624-633.

5　Uematsu K, Yoshimura A, Gemma A, et al. Aberrations in the fragile histidine triad (FHIT) gene in idiopathic pulmonary fibrosis. Cancer Res, 2001, 61(23): 8527-8533.

6　Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Mayo Clin Proc, 2002, 77(8): 763-770.

7　Mizushima Y, Kobayashi M. Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A review of Japanese cases. Chest, 1995, 108(5): 1272-1277.

8　Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. Am J Med, 1990, 88(4): 396-404.

9　Fujita J, Yamadori I, Namihira H, et al. Increased intensity of lung infiltrates at the side of lung cancer in patients with lung cancer associated with pulmonary fibrosis. Lung Cancer, 1999, 26 (3): 169-174.

10　Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, et al. Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. J Surg Oncol, 2002, 81(1): 33-37.

11　Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. Thorax, 1980, 35(7): 496-499.

12　Nagai A, Chiyotani A, Nakadate T, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Tohoku J Exp Med, 1992, 167 (3): 231-237.

13　Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. J Surg Oncol, 2001, 76(1): 53-57.

(收稿: 2005-04-19　　修回: 2005-06-16)

(本文编辑　李蓓兰)

· 书评 ·

肿瘤侵袭和转移是恶性肿瘤的恶性标志和生物学特征，也是导致恶性肿瘤患者治疗失败和死亡的最主要原因。据临床统计，20 %～30 %的恶性肿瘤患者在就诊时已有远处转移，50 %～60 %的患者在临床治疗过程中发生远处转移，80 %～90 %的恶性肿瘤患者最终死于肿瘤转移。因此，肿瘤转移是长期以来困扰肿瘤患者临床治疗疗效和预后的难于逾越的屏障，也是迄今肿瘤学领域未能解决的最大难题。近 50 年来，肿瘤学、病理学、细胞生物学家对肿瘤侵袭转移的病理解剖学、细胞生物学和临床特征进行了大量的研究，尤其是随着 20 世纪 80 年代以后分子生物学理论和技术的发展，并应用到肿瘤侵袭转移研究领域，使肿瘤侵袭转移的研究进入到分子水平，从而使肿瘤转移的研究进入到一个崭新的阶段，并取得了许多新的成果。

《肿瘤转移机制及其阻断 ——癌扩散的基础和临床》是我国著名肿瘤病理学家、肿瘤分子生物学家、中国抗癌协会肿瘤转移专委会名誉主任委员吴秉铨教授和中国抗癌协会肿瘤转移专委会主任委员方伟岗教授主编的一部肿瘤转移巨著。该书内容十分丰富翔实、图文并茂，既系统和全面地叙述了肿瘤侵袭转移涉及的细胞生物学、免疫学、病理生理学、实验肿瘤学、分子生物学、细胞信号传导、分子遗传学、血管生成及其基因调控等基础理论知识，又详尽地介绍了肿瘤侵袭转移的临床规律、临床治疗，以及临床常见恶性肿瘤侵袭转移临床治疗的最新进展。在撰写内容和章节编排上既重视肿瘤侵袭转移基础知识和基础研究，又强调肿瘤侵袭转移临床特征和临床防治经验的介绍，从而使该书既具有较好的可读性，又具有很强的实用性。更具特色的是该书还对肿瘤侵袭转移的研究前沿、动态和未来研究方向提出了许多具有指导意义的新观点和新见解。此外，该书中的许多内容是主编和编著者首次奉献给广大读者的最新研究成果，更使该书增色不少。该书的问世，不仅为我国从事肿瘤侵袭转移基础理论研究的各级工作人员、研究生，更为广大临床工作者系统地学习和掌握肿瘤侵袭转移的基础理论知识和临床诊断治疗，提供了一本具有高水平和实用价值的参考书，并将对我国肿瘤侵袭转移基础研究和临床研究的发展产生巨大的推动作用。为此，在本书正式出版之际，我向本书的两位主编和参编者表示衷心的感谢和热烈的祝贺，并隆重地将该书推荐给广大读者。

周清华

2005 年 6 月 30 日

中国肺癌杂志
www.lungca.org