

· 老年人肺癌专栏 ·

肺癌继发侵袭性肺真菌病 10 例临床分析

陈文慧, 张雪丽, 张予辉

(首都医科大学附属北京朝阳医院-北京呼吸疾病研究所, 北京 100020)

【摘要】目的 探讨肺癌继发侵袭性肺真菌病(IPM)的临床特征。**方法** 回顾性分析 2010 年 2 月至 2012 年 1 月北京朝阳医院-北京呼吸疾病研究所收治的 10 例肺癌继发 IPM 患者的临床表现、影像学特征、微生物学检查、治疗及预后资料。**结果** 10 例肺癌继发 IPM 患者, 平均年龄(64.5 ± 14.7)岁, 70 岁以上的老年患者 5 例。其中非小细胞肺癌 8 例, 小细胞肺癌 2 例, 均为临床分期 IV 期患者, 所有患者均接受过抗肿瘤治疗。IPM 临床诊断 7 例, 拟诊 3 例, 以曲霉菌和念珠菌感染较多见。肺癌继发 IPM 时主要临床表现为呼吸困难(8/10)、发热(8/10)、咯血(5/10)及胸痛(5/10)。胸部 CT 主要表现为斑片状渗出影和(或)实变影(10/10), 2 例伴空洞形成。10 例患者均接受抗真菌治疗, 7 例治疗显效, 3 例老年患者死亡。**结论** 老年晚期肺癌患者接受抗肿瘤治疗后易继发 IPM, 且死亡率高。应早期诊断并及早应用有效的抗真菌药物治疗。

【关键词】 侵袭性肺真菌病; 肺肿瘤; 诊断; 预后

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00146

Invasive pulmonary mycosis secondary to lung cancer: clinical analysis of 10 cases

CHEN Wenhui, ZHANG Xueli, ZHANG Yuhui

(Beijing Institute of Respiratory Diseases, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of invasive pulmonary mycosis(IPM) secondary to lung cancer. **Methods** The clinical data of 10 cases with IPM secondary to lung cancer in Beijing Institute of Respiratory Diseases from February 2010 to January 2012 were respectively analyzed. **Results** Average age of 10 patients was (64.5 ± 14.7) years, and 5 cases were older than 70 years of age. There were 8 patients with non-small cell lung cancer, and 2 cases with small cell lung cancer. All the patients presented with clinical stage IV disease and received antitumor therapy. Definite IPM diagnosis was established in 7 cases and possible diagnosis in 3 cases. Aspergillus and candida were common pathogenic fungi in this group. The symptoms of IPM were mostly presented as dyspnea (8/10), fever (8/10), hemoptysis (5/10) and chest pain (5/10). The most frequent chest CT features included infiltrates and (or) consolidations (10/10), and cavities were found in 2 cases. All patients received antifungal therapy. Seven cases were improved and 3 cases died. **Conclusion** The elderly and advanced patients with lung cancer are more prone to secondary IPM after receiving antitumor therapy, which has a high mortality rate. Early diagnosis with prompt potent antifungal agents may be beneficial to these patients.

【Key words】 invasive pulmonary mycosis; lung neoplasm; diagnosis; prognosis

侵袭性肺真菌病(invasive pulmonary mycosis, IPM), 既往被称为侵袭性肺部真菌感染(invasive pulmonary fungal infection, IPFI), 常继发于器官移植、恶性血液病、恶性肿瘤和免疫缺陷等疾病, 死亡率高^[1]。恶性血液病合并 IPM 的研究和报道较多, 但实体瘤继发 IPM 的研究很少。肺癌是目前主要威胁人类健康的恶性肿瘤, 本研究初步总结了肺癌合并 IPM 的临床特点, 以期为今后的临床诊治

提供帮助。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2010 年 2 月至 2012 年 1 月间北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所收治的肺癌继发 IPM 患者 10 例。其中男 8 例, 女 2 例; 年龄 41~86 岁, 平均年龄(64.5 ± 14.7)岁, 70 岁以上的老年肺癌患者 5

例。根据中华内科杂志编辑委员会 2006 年制定的《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则（草案）》和 2007 年中华医学会呼吸分会感染学组制定的《肺真菌病诊断和治疗专家共识》为标准^[2,3], IPM 诊断分为确诊、临床诊断及拟诊 3 个级别。本组 10 例继发 IPM 患者, 7 例为临床诊断, 3 例为拟诊。

本组 10 例患者中, 非小细胞肺癌 8 例, 小细胞肺癌 2 例, 继发 IPM 时均为临床分期 IV 期的患者。既往抗肿瘤治疗情况: 1 例接受过手术、放疗及化疗; 2 例接受过放疗和化疗; 4 例接受单纯化疗; 2 例接受单纯放疗; 1 例接受厄洛替尼靶向治疗。

1.2 方法

收集本组 10 例患者的临床资料, 分析其继发 IPM 的患病危险因素、临床表现、胸部 CT、微生物学检查、治疗经过及预后, 探讨肺癌继发 IPM 的临床特征。

1.3 疗效判定

采用卫生部颁发的《抗真菌药物临床研究指导原则》疗效判定标准, 临床疗效分痊愈、显效、进步、无效。痊愈: 治疗后症状、体征、实验室及病原学检查均恢复正常; 显效: 治疗后病情明显好转, 但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常; 进步: 用药后病情有所好转, 但不够明显; 无效: 用药 72 h 后病情无改善或加重。

2 结果

2.1 危险因素

本组肺癌患者均为临床分期 IV 期患者, 近期均接受过抗肿瘤治疗。治疗期间 9 例出现过中性粒细胞减少或缺乏, 7 例接受过中心静脉置管。4 例放疗患者并发放射性肺炎后应用激素治疗。其他合并基础疾病包括: 支气管哮喘 1 例, 长期吸入激素并间断应用静脉激素及抗生素; 2 型糖尿病 1 例。

2.2 临床表现

肺癌继发 IPM 时最主要的临床表现为呼吸困难 (8/10) 和发热 (8/10)。2 例患者在初诊肺癌时即存在轻度呼吸困难症状, 继发 IPM 后喘憋症状明显加重。1 例肺癌合并支气管哮喘的患者化疗后出现发热、发作性呼吸困难及喘息, 激素治疗效果欠佳, 影像学及微生物学检查提示 IPM 的存在, 抗真菌治疗后好转。1 例化疗后粒细胞缺乏继发 IPM 的患者以高热、喘憋为主要表现。4 例放射性肺炎继发 IPM

的患者以发热为首发临床症状。咯血和胸痛 (5/10) 亦是肺癌继发 IPM 较常见的症状。胸痛以与呼吸相关的锐痛为主要特点。

2.3 影像学特征

胸部 CT 主要表现为实变影和 (或) 斑片状渗出影多见 (10/10; 图 1A, 图 2A)。双肺病变 5 例, 单肺病变 5 例。1 例患者左上肺呈阻塞性肺炎, 左下肺新出现散在沿支气管分布的结节影, 边缘模糊; 4 例放射性肺炎继发 IPM 的影像学表现为实变影、斑片状渗出影及磨玻璃影。2 例伴空洞形成的患者均有合并放射性肺炎病史 (图 2B)。2 例肺癌晚期患者表现为双肺弥漫病变, 肿瘤浸润与真菌感染难以区分。

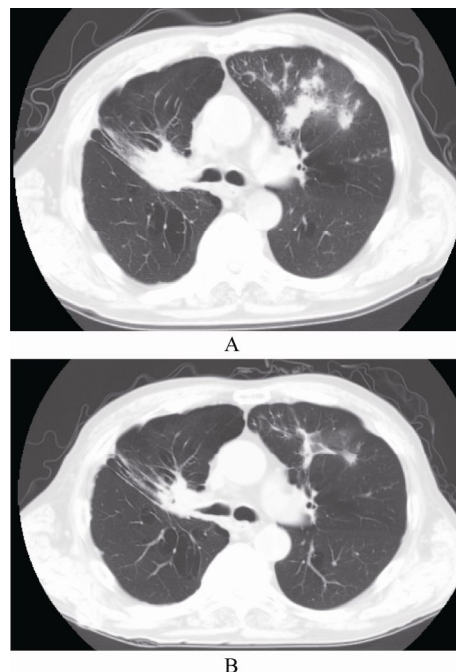


图1 肺癌合并IPM 治疗前后的CT影像变化
Figure 1 Computerized tomography (CT) images of lung cancer with IPM before and after treatments
A: 男性, 60 岁, 右肺腺癌合并左肺 IPM (治疗前), 痰培养为烟曲霉菌; B: 伏立康唑治疗 1.5 个月后, 左肺阴影较前明显吸收

2.4 微生物学及血清真菌抗原检查

10 例 IPM 所感染的真菌: 烟曲霉菌 2 例, 黄曲霉菌 1 例, 白色念珠菌 3 例, 光滑念珠菌合并克柔念珠菌 1 例, 其余 3 例痰中多次找到真菌孢子及假丝, 但真菌培养阴性, 未鉴定真菌种属。5 例患者行 β -D 葡聚糖检测 (G 试验) 检查, 4 例升高, 分别为 179、164.5、34.63 和 21.5 $\mu\text{g/L}$ (正常值小于 20 $\mu\text{g/L}$)。

2.5 治疗及预后

10 例患者均接受抗真菌治疗, 平均疗程 5~73d, 均为单药治疗。1 例放射性肺炎合并 IPM 的患者应用氟康唑后显效。2 例患者在应用伊曲康唑注射液 2 周后疗效欠佳, 更换为伏立康唑, 其中 1 例显效, 1 例无效死亡。2 例以双肺弥漫病变为主要表

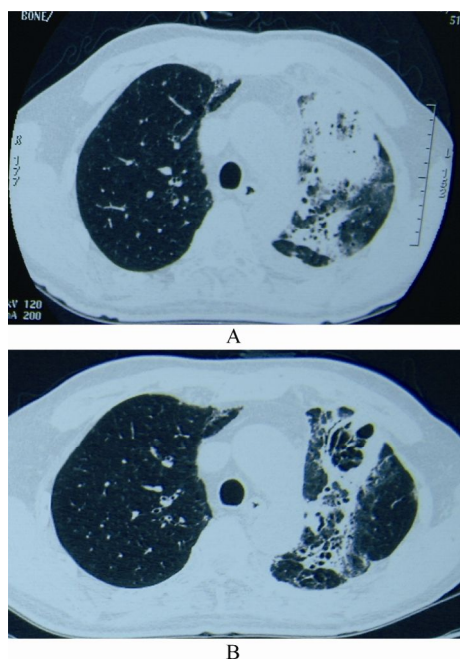


图2 肺癌合并IPM 治疗前后的CT影像变化

Figure 2 Computerized tomography (CT) images of lung cancer with IPM before and after treatments

A: 男性, 59 岁, 小细胞肺癌放、化疗后左肺放射性肺炎合并 IPM(治疗前), 痰培养为烟曲霉菌; B: 激素联合伏立康唑治疗 1 个月后, 左肺空洞形成

现的患者在应用伏立康唑 4~5d 后无效死亡。另外 5 例应用伏立康唑治疗的患者均显效出院, 其中 2 例在应用伏立康唑过程中出现药物性肝损害, 1 例更换为卡泊芬净加保肝药物 2 周后好转, 1 例停药后恢复。10 例患者中, 7 例患者治疗后显效, 3 例死亡患者均死于真菌感染后呼吸衰竭。

3 讨论

肺癌是目前全球大多数国家死亡率最高的恶性肿瘤。在美国肺癌患者诊断时的中位年龄是 71 岁, 68% 以上的患者在 65 岁以上, 31% 的患者在 75 岁以上, 故有学者提出肺癌是老年病^[4]。研究表明, 经过选择进行治疗的老年肺癌患者同样可从手术、化疗、放疗、靶向及生物治疗中获益, 大多数化疗方案对老年人有相似的疗效, 但由于老年患者独特的生

理功能改变, 放化疗后出现毒副作用的风险增加^[4-6]。加上老年患者的伴发病增多, 抗肿瘤治疗后出现致命的真菌感染的风险亦增加^[7]。本组 10 例肺癌继发 IPM 患者, 平均年龄 (64.5 ± 14.7) 岁, 5 例是 70 岁以上的老年患者, 3 例死亡的是老年患者。

IPM 继发于实体瘤的研究不多, 由于各研究入组患者的差别, 仅有报道肺癌继发侵袭性肺曲霉感染的发生率波动在 2.63%~40.6%^[8-10]。Staber 等^[7]研究表明恶性血液病患者继发 IPM 的危险因素包括既往真菌感染史、中性粒细胞减少超过 10d、高龄、进展性肿瘤、激素治疗、广谱抗生素治疗、干细胞移植、中心静脉置管及脏器功能不全等。Yan 等^[8]多因素分析表明肺癌继发肺侵袭性曲霉感染的危险因素主要是肺癌的分期。Batura-Gabryel 等^[11]研究表明肺癌继发真菌感染与肺癌临床分期有关。本组 10 例患者均为肺癌晚期, 9 例抗肿瘤治疗后出现过中性粒细胞减少或缺乏, 7 例接受过中心静脉置管, 5 例因哮喘发作或放射性肺炎接受激素治疗。本组患者继发 IPM 的危险因素与上述研究相符。

肺癌继发 IPM 临床表现无特异性。本组患者临床表现主要为呼吸困难和发热, 其次是咯血和胸痛。与 Hachem 等^[12]报道恶性肿瘤患者继发侵袭性肺曲霉感染的临床表现相符。

肺癌继发 IPM 胸部 CT 表现复杂多样。本组患者胸部 CT 影像学主要表现为实变影和 (或) 斑片状渗出影, 仅 2 例出现空洞。王永春等^[13]报道 17 例 IPM 患者, 胸部 CT 改变亦以肺叶或段的实变为主要表现。但与 Hachem 等^[12]报道恶性肿瘤患者继发侵袭性肺曲霉感染胸部 CT 表现以空洞和结节表现为主。可能与患者受感染的真菌类型有关, 本组患者和王永春^[13]研究的患者以念珠菌感染为主。

由于肺癌继发 IPM 临床表现无特异性, 且易被肺癌原发病掩盖, 确诊需要组织学检查, 因此早期诊断和确诊困难。本组老年患者居多, 均为接受过抗肿瘤治疗的晚期肺癌患者, 一般情况较差, 均未行组织活检以确诊 IPM。

肺癌继发 IPM 的病死率高, 已有研究报道肺癌继发肺曲霉感染的死亡率波动在 51.1%~60%^[8,14]。本组 10 例继发 IPM 患者, 抗真菌治疗后 7 例显效, 3 例死亡。研究表明恶性肿瘤继发 IPM 及早应用强效抗真菌药物可改善患者预后^[15]。因此目前对恶性肿瘤继发 IPM 治疗策略包括^[7]: (1) 预防性治疗: 在真菌感染的高危患者中, 预先给予抗真菌药物; (2)

拟诊治疗（经验性治疗）：对真菌感染高危患者，根据临床表现和胸部影像提示可能为真菌感染时，经验性给予抗真菌药物；（3）临床诊断治疗（先发性治疗）：对真菌感染的高危患者，根据临床表现、胸部 CT、微生物学和血液真菌抗原及其他血清学、免疫学检查结果阳性，但无组织病理学证据时，抢先给予抗真菌药物；（4）确诊治疗：对经组织学检查确诊患者，根据真菌种类进行治疗。但基于本组患者年龄大，肿瘤晚期，考虑到对抗真菌药物的毒副作用耐受性差，均未给予预防性治疗。7 例给予先发性治疗，3 例给予拟诊经验性治疗，均采用单药治疗。对临床诊断病例多选用的伏立康唑，对拟诊病例选用伊曲康唑和氟康唑。

肺癌继发 IPM 研究少，但临床并不少见，且病死率高。了解肺癌患者继发 IPM 的临床特征，早期诊断和及时有效地给予抗真菌药物是改善患者预后的关键。本组病例少，且均无真菌感染的组织学证据，有待扩大样本量进一步研究。

【参考文献】

- [1] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- [2] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准和治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8): 697-700.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834.
- [4] VanderWalde A, Pal SK, Reckamp KL. Management of non-small-cell lung cancer in the older adult[J]. Maturitas, 2011, 68(4): 311-321.
- [5] Pallis AG, Shepherd FA, Lacombe D, *et al.* Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients[J]. Cancer, 2010, 116(5): 1192-1200.
- [6] Gajra A, Lichtman SM. Treatment of advanced lung cancer in the elderly[J]. Hosp Pract (Minneap), 2011, 39(2): 107-115.
- [7] Staber P, Langner S, Dornbusch HJ, *et al.* Antifungal management in cancer patients[J]. Wien Med Wochenschr, 2007, 157(19-20): 503-510.
- [8] Yan X, Li M, Jiang M, *et al.* Clinical characteristics of 45 patients with invasive pulmonary aspergillosis: retrospective analysis of 1711 lung cancer cases[J]. Cancer, 2009, 115(21): 5018-5025.
- [9] Shahid M, Malik A, Bhargava R. Bronchogenic carcinoma and secondary aspergillosis-common yet unexplored: evaluation of the role of bronchoalveolar lavage-polymerase chain reaction and some nonvalidated serologic methods to establish early diagnosis[J]. Cancer, 2008, 113(3): 547-558.
- [10] Malik A, Shahid M, Bhargava R. Prevalence of aspergillosis in bronchogenic carcinoma[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2003, 46(3): 507-510.
- [11] Batura-Gabryel H, Firlik M, Wiecezorek U. Evaluation of occurrence of fungal infection in patients with lung cancer[J]. Med Dosw Mikrobiol, 1994, 46(1-2): 79-81.
- [12] Hachem R, Sumoza D, Hanna H, *et al.* Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised[J]? Cancer, 2006, 106(7): 1581-1586.
- [13] 王永春, 黄振国, 史晶, 等. CT 对侵袭性肺真菌感染的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(1): 20-22.
- [14] Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(3): 358-366.
- [15] Upton A, Kirby KA, Carpenter P, *et al.* Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(4): 531-540.

（编辑：周宇红）