

· 述评 ·

加强结核相关性肿瘤的研究

金锋 张运曾

本期重点号发表了一篇临床病例讨论^[1], 作者对 1 例炎性成肌纤维细胞瘤并发结核分枝杆菌潜伏感染患者的临床诊疗过程, 结合文献进行了分析。患者从就医到去世仅仅 1 年时间, 患者求生欲望强烈, 家属积极配合, 就医一路走来, 历经山东省东营市人民医院、东营市胜利油田中心医院、解放军总医院、北京积水潭医院、山东省胸科医院及齐鲁医院、山东省千佛山医院、北京胸科医院、北京协和医院就诊或会诊, 各级医院医生倾尽全力, 最后也没有留住患者的生命。此患者显著特点就是结核与肿瘤邂逅, 在临床表现、实验室检查、影像学检查、病理检查等各个方面让医患双方平添了很多困惑。由此说明, 结核相关性肿瘤的研究显得尤为重要和迫切。

在新的历史时期, 结核和一些具有时代特色的疾病关系密切, 糖尿病、艾滋病与结核的关系逐渐明了; 但结核与肿瘤的关系仍扑朔迷离。已经出现结核相关性淋巴瘤、结核性脓胸相关性肿瘤的概念^[2], 肺结核与肺癌的关系也已经引起学者们的重视^[3]。结核病患者患肺癌的风险是一般人群的 1.5~2.5 倍, 肺结核与肺癌并存的发生率为 0.22%~2.7%, 60 岁以上者为 10%~15%^[3], 两者并存频度逐年增加, 且病情复杂, 误诊、漏诊严重。

结核相关性肿瘤的及时诊断是关键

肺结核与肺癌的临床表现极为相似, 当两者并存时极易误诊, 特别是癌性病灶常与原结核病灶重叠或紧邻, 给临床诊断带来一定困难。肺结核和肺癌并存患者得到同时诊断的概率约 53.2% (两者诊断时间相差 2 个月), 有报道误诊率高达 70.8%^[4]。这么高的误诊率临床上容易发生一些医疗纠纷。

在下列情况下, 应高度警惕两病并存的可能:

(1) 老年男性患者, 有长期吸烟史。Silva 等^[4]报道, 肺结核并发肺癌患者中 91.4% 有吸烟史。(2) 有刺激性干咳, 反复痰中带血, 不规则发热, 消瘦明显, 症状与 X 线胸部摄影 (简称“胸片”) 所见不符, 且进行性加重。(3) 胸片或 CT 检查显示稳定的结核病灶在短期内扩大, 或出现新阴影。或患者肺某一部位的浸润病灶吸收, 而其他部位出现新病灶, 尤其是当肺内病灶扩大而反复查痰均呈痰菌阴性的患者, 这是因为有些已静止的结核病变可因并发肺癌而重新活动; 活动期排菌患者也可因肿瘤阻塞支气管而使痰菌转阴。(4) 病灶阴影轮廓不清呈分叶状, 边缘不规则呈毛刺状, 或空洞型肺结核患者在抗结核药物治疗过程中空洞内出现岛屿样阴影或洞壁明显增厚呈块状, 原有空洞为偏心型。(5) 肺结核患者在肺结核好发部位如肺上叶前段、舌段、或下叶基底段出现浸润病灶影, 周围无卫星灶或钙化灶者。(6) 颈部出现无痛性淋巴结肿大或肺门、纵隔出现肿大的淋巴结, 肺不张或胸腔积液迅速增长并呈血性变化者。(7) 肺结核患者经正规抗结核药物治疗 3 个月以上, 结核病灶未见好转甚至出现进展者 (除外短程化疗中的暂时恶化现象)。

上述结核并发肺癌的诊断思路, 同样也适用于其他部位结核并发肿瘤的诊断^[1]。在临床上我们要摒弃一元化的诊断思路, 在诊疗过程中多数患者明确诊断结核在先, 开始抗结核药物治疗有一定的效果, 而治疗中患者病情的反复如不能用类赫氏反应解释, 要警惕是否并发肿瘤。有时候血液肿瘤标志物的升高可以是诊断并发肿瘤的线索; 对一些病灶进行活检, 及时进行组织学、细菌学、分子生物学检测, 有可能避免长时间对患者的误诊误治。

加强肺结核并发肺癌相关领域的研究

基层医院或者没有实验室条件的医院, 对于日益增多的结核并发肿瘤患者缺乏诊疗技术的支持。国内一些中心实验室在肺癌或者肺结核的基因组学的研究中取得了不少国内外领先的研究成果, 但对于肺结核与肺癌关系的研究仍然寥寥无几。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.03.001

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2015WS0206)

作者单位: 250013 济南, 山东大学附属山东省胸科医院胸外科

通信作者: 张运曾, Email: zhangyz1981@163.com

一、肺结核患者肺癌易感性的研究

目前,流行病学资料显示肺结核及其他肺部慢性疾病可增加肺癌的发生风险。Nalbandian 等^[5]建立了感染结核分枝杆菌后发生肺癌的动物模型,研究发现,结核分枝杆菌感染可引起肺组织不典型分化直至最终恶变。

肺癌是消耗性疾病,可产生免疫抑制因子,使机体免疫功能下降,从而易发生结核病。因此,可推测肺结核和肺癌均是细胞免疫功能降低所致,同时两种疾病又可能互为因果。肺结核造成肺部及气管黏膜反复受损、修复,局部炎性改变可导致细支气管和肺泡上皮细胞变性、坏死、脱落,部分细胞在这一病理过程中发生不典型增生,增加了基因突变的发生率,同时也为吸烟及其他致癌物诱发癌变提供了病理基础。肺癌也可起源于陈旧性肺结核和胸膜炎遗留的瘢痕及钙化灶等。肺结核的瘢痕或坏死组织中含有较多的致癌物,且结核瘢痕可阻碍淋巴系统引流,导致致癌物局部聚集从而导致瘢痕癌;肺结核钙化灶作为一种局部机械性刺激物,可与钙化的淋巴结直接刺激邻近的支气管而致癌变^[6]。越来越多的证据表明,胸膜炎患者治愈后其胸膜层所含的胆固醇及胆固醇环氧化产物(cholesterol oxidation product, COP),对某些肿瘤如肉瘤的发生与发展具有诱导作用^[7]。

肺结核的免疫应答主要是细胞免疫,CD4⁺T 淋巴细胞根据其分泌细胞因子不同分为辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 和 Th2。Th1 分泌的一些细胞因子是巨噬细胞和 CD8 毒性 T 淋巴细胞活化的基础,活化后的细胞吞噬、杀灭结核分枝杆菌显著增强,这对于控制结核分枝杆菌感染至关重要;Th2 细胞分泌的细胞因子主要通过抑制 Th1 细胞介导的免疫应答,降低巨噬细胞杀灭结核分枝杆菌的能力。所以,Th1/Th2 比例下降提示免疫功能失调。另有报道,结核患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞凋亡率较正常人群显著增加^[8]。

抗肺结核药物的联合化疗,会抑制人体免疫淋巴细胞、巨噬细胞增殖导致抗体形成受阻,不仅明显抑制免疫功能,还可能促进癌变过程。异烟肼对动物是一种潜在致癌物,其主要代谢产物可使小鼠的肺癌发生率明显上升^[9];利福平则是作用甚强的一种免疫抑制剂。同时,利福平全血细胞培养时可使细胞的染色体断裂增多,导致淋巴细胞染色体异常率增加^[10]。因此,这些药物长期使用可导致肺癌发生的概率增加。

肺结核常可造成肺部的慢性炎症。有研究认为,炎症环境不仅能促使癌变,同时也能推进肿瘤的病程。肺组织内的髓源性抑制细胞、巨噬细胞,以及调节性 T 淋巴细胞的累积可以产生免疫抑制因子并诱导 T 淋巴细胞耐受,从而降低机体对肿瘤的免疫能力^[11]。

二、肺结核并发肺癌患者的病理特点研究

Nalbandian 等^[5]在动物试验中证实,罹患结核等长期慢性感染的患者更易患鳞癌,结核病灶的慢性炎性刺激引起周围组织的上皮增生是鳞癌发生的基础。Dacosta 和 Kinare^[12]认为,瘢痕癌患者病理类型均为腺癌,主要原因考虑是结核病灶的慢性炎性刺激可堵塞淋巴回流,致使分泌物排除不畅,可造成腺癌的发生。

三、肺结核并发肺癌患者的耐药性研究

与单纯肺结核组患者相比,肺结核并发肺癌组患者的获得性耐药率、耐多药率较高,耐利福平、耐乙胺丁醇频次增加。韩娜等^[13]研究显示,肺结核并发肺癌组患者获得性耐药率为 89.47%,明显高于单纯肺结核组患者的 67.19%;肺结核并发肺癌组患者的耐多药率为 71.93%,明显高于单纯肺结核组患者的 39.04%;且前者耐利福平、耐乙胺丁醇的概率明显高于后者,说明肺结核并发肺癌患者中耐利福平、耐乙胺丁醇的频次增加。因此,临床应重视对肺结核并发肺癌患者对利福平、乙胺丁醇是否耐药的检测,警惕耐多药结核病的发生。

四、肺结核并发肺癌患者的治疗研究

肺结核并发肺癌患者的免疫功能低下,病情复杂而早期诊断率低,往往错过最佳手术时机;有报道肺结核并发肺癌的手术率仅为 12.5%^[4]。肺结核并发肺癌患者确诊后如未发现远处转移,在抗结核药物治疗的同时首选手术,对于早期肿瘤手术切除是公认的首选方法,效果满意。若有远处转移者,可考虑进行化疗,酌情放疗,辅以中药、免疫靶向等治疗。双重或多种手段联合治疗,对于肺结核并发肺癌患者的治疗效果往往优于单一治疗,可以延长患者生存期,改善预后。

对于手术时机,应严格掌握适应证。如为陈旧性肺结核,可按正常患者对待;如为活动性肺结核,应该正规进行抗结核药物治疗 3 个月以上再行手术治疗,并且术后至少要继续进行规范的抗结核药物治疗 6 个月。

肺结核并发肺癌患者的治疗,应以肿瘤的治疗为主,早中期肺癌(I+IIIa 期)首选手术治疗,对于

肺结核病变与肺癌病变在同叶的患者,手术切除可行而且较为有效;对于肺癌与肺结核病灶处于不同叶的患者,应仔细评价患者的肺功能、机体状态,以及各器官状况,特别是肺组织的代偿能力。对于术式的选择,仍以肺叶切除为首选,而且应该尽量避免全肺切除,尤其是对侧肺有活动性结核病灶的患者。

展 望

医学是遗憾的科学,现阶段还有很多疾病病因和发病机制未明,多种疾病交叉并存,结核相关性肿瘤就是典型代表。患者的预后是硬道理,而预后受多种因素影响,影响肺结核并发肺癌的外科治疗效果的因素主要有肿瘤与肺结核病灶的部位、肿瘤手术方式、肿瘤的 TNM 分期、肺结核活动性、病理类型。其中肿瘤的 TNM 分期是影响肺结核并发肺癌患者预后最主要的因素。我们欣喜地看到临床上已经有越来越多的肺结核并发早期肺癌患者被及时发现和治疗^[3,14]。

临床上,对于影像学诊断困难或不明确的肺部病变,应尽可能采用活检-病理诊断,以免错过最佳治疗时机。及时准确的诊断能为早期患者赢得更多的治疗时间,改善预后。

Luo 等^[15]的研究显示,瘢痕癌和(或)肺腺癌并发陈旧性结核病变患者和非并发肺结核的肺腺癌患者相比,有较高的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变率或 19 外显子的突变,其生存期也长于没有突变的肺腺癌患者。分析原因为,有突变的患者多数可以服用靶向药物,多了一种治疗手段。这也从另一个方面提示,在肺结核并发肺癌的患者中,有很多工作可以做,有很多未知需要探索。

结核相关性肿瘤患者免疫功能低下,病情复杂,早期诊断困难,往往错过最佳手术时机,有效治疗手段不多。近期免疫治疗在肺癌的治疗中显示出振奋人心的效果;同样,对于难治性肺结核的治疗,免疫

治疗也发挥着越来越大的作用。对于结核相关性肿瘤的诊治,免疫治疗也必将迸发出勃勃生机,这需要有条件的肿瘤中心实验室和结核中心实验室能携起手来共同面对。

参 考 文 献

- [1] 赵彬,迟晶宇,王传庆,等. 炎性成肌纤维细胞瘤并发结核潜伏感染一例——文献复习及临床诊疗过程分析. 中国防痨杂志, 2019, 41(3): 330-337.
- [2] 常占平. 结核性脓胸伴发上皮样血管肉瘤临床病理观察. 中国现代医药杂志, 2012, 14(8): 92-93.
- [3] 朱建坤,金锋,王成,等. 磨玻璃样影与实性结节型肺癌并发陈旧性肺结核的临床特点. 中国防痨杂志, 2019, 41(3): 248-253.
- [4] Silva DR, Valentini DF Jr, Müller AM, et al. Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. J Bras Pneumol, 2013, 39(4): 484-489.
- [5] Nalbandian A, Yan BS, Pichugin A, et al. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control. Oncogene, 2009, 28(17): 1928-1938.
- [6] Liang HY, Li XL, Yu XS, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. Int J Cancer, 2009, 125(12): 2936-2944.
- [7] 张明霞,周建科,梁俊红. 胆固醇氧化产物毒性作用的研究进展. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(5): 451-454.
- [8] 聂尚丹,王军,黄程,等. 肺结核患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞凋亡的研究. 中国病原生物学杂志, 2013, 8(4): 322-324.
- [9] Lian Y, Zhao J, Xu P, et al. Protective effects of metallothionein on isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity in mice. PLoS One, 2013, 8(8): e72058.
- [10] 冯水土,陈毅德,王占天. 肺结核后肺癌 67 例分析. 福建医药杂志, 2009, 31(3): 46-47.
- [11] De Luigi G, Mantovani A, Papadia M, et al. Tuberculosis-related choriocapillitis (multifocal-serpiginous choroiditis): follow-up and precise monitoring of therapy by indocyanine green angiography. Int Ophthalmol, 2012, 32(1): 55-60.
- [12] Dacosta NA, Kinare SG. Association of lung carcinoma and tuberculosis. J Postgrad Med, 1991, 37(4): 185-189.
- [13] 韩娜,赵磊,王丽,等. 肺结核合并肺癌患者的结核分枝杆菌耐药性分析. 医学临床研究, 2016, 33(10): 1883-1884, 1887.
- [14] 刘大伟,朱建坤,金锋,等. 以磨玻璃样密度影为表现的早期肺癌并发肺结核患者的诊治分析. 中国防痨杂志, 2019, 41(1): 64-68.
- [15] Luo YH, Wu CH, Wu WS, et al. Association between tumor epidermal growth factor receptor mutation and pulmonary tuberculosis in patients with adenocarcinoma of the lungs. J Thorac Oncol, 2012, 7(2): 299-305.

(收稿日期:2019-02-13)

(本文编辑:薛爱华)