

专家论坛

呼吸专科治疗肺癌的优势和策略*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 李晓晨 谢敏* 赵建平, 武汉 430030

关键词 肺癌; 治疗; 优势; 策略

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190501

长期以来,呼吸专科在肺癌的预防和早期诊断中发挥了重要的作用。近年来,随着肺癌综合治疗和个体化治疗理念的更新以及专科技术的不断发展,呼吸专科在肺癌治疗中的优势逐渐凸显,肺癌的治疗策略也随之发生变化。随着肺癌研究的深入,多角度对肺癌进行新分类应运而生,多学科协作是新形势下的肺癌管理模式。本文从呼吸专科视角,总结近年来呼吸专科治疗肺癌的新技术、新方法和新策略,提出需对肺癌患者的整体呼吸系统进行系统管理和全面治疗,这对于提高患者的总体生存率和生活质量有着至关重要的意义。

呼吸专科治疗肺癌的优势

针对呼吸系统整体的治疗

肺癌合并其他呼吸系统疾病的发生率非常高,原因包括高龄、烟草暴露等共同的危险因素、共同的基因易感性以及疾病的相互诱发。例如,烟草暴露是公认的肺癌最常见高危因素,肺癌患者多合并烟草相关疾病,如慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)等;肺结核患者容易出现肺部炎症和纤维化,显著增加肺癌发生风险。如何针对呼吸系统整体治疗,是改善患者症状和提高总体生存率的关键问题,也是制定肺癌个体化治疗方案的前提条件。

1. 肺癌合并慢性阻塞性肺病

流行病学研究显示近 50% 肺癌患者合并 COPD^[1]。患有 COPD 的吸烟者比不患有 COPD 的吸烟者罹患肺癌的风险高 5 倍^[2]。除了吸烟、粉尘暴露等共同的高危因素之外,遗传易感性、氧化损伤、炎症反应及蛋白酶等共同的发病机制对于两种

疾病的并存至关重要^[3]。肺癌与肺气肿的相关性高于肺癌与气流受限。COPD 本身的症状可能掩盖肺癌的早期表现,从而导致诊断延迟。COPD 患者肺功能下降可能限制肺癌患者的手术、化疗机会。COPD 患者术后、放疗后发生肺部感染、放射性肺炎的风险更大^[4]。总体而言,合并 COPD 的肺癌患者较不伴 COPD 的肺癌患者临床症状更多、疾病进展更快、预后更差^[5]。肺癌合并 COPD 的患者较不合并 COPD 的患者从靶向治疗中获益更少,而相对从免疫治疗中获益更多。因此,目前肺癌合并 COPD 患者的治疗是个巨大的挑战。

肺癌合并 COPD 患者的治疗目标是减轻症状、改善肺功能、延缓疾病进程、个体化治疗肺癌、提高患者生活质量。治疗措施包括:①戒烟是首要干预措施;②肺康复治疗可以提高患者的运动耐力、生活质量、改善症状;③针对肺癌的个体化治疗和综合治疗策略,包括根据肺功能不同制定不同的肿瘤治疗方案等;④针对 COPD 舒张支气管的治疗同样重要。肺癌患者围手术期使用长效支气管扩张剂可以降低术后并发症的发生风险^[6],且有助于改善患者的远期预后;⑤减轻 COPD 的炎症同时亦可延缓肺癌发生发展,多项研究显示 COPD 患者使用吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)可以显著降低肺癌发生风险^[7,8]。此外,围手术期使用 ICS 不增加肺癌患者术后肺部感染的发生率^[9]。

2. 肺癌合并间质性肺疾病

ILD 与肺癌的发生密切相关,且独立于烟草暴露。两者存在相似的损伤后异常修复反应和成纤维细胞的异常生物学行为,基因突变和表观遗传变异等在两种疾病的发生发展中也起到重要作用。一项在韩国历时 5 年的队列研究显示肺癌在 ILD 患者中的发病率(156.6/10000)甚至高于 COPD(126.9/10000)^[10],而在 ILD 合并 COPD 患者中的发病率更高(370.3/10000)。

在特发性间质性肺炎中,特发性肺纤维化(idio-

*基金项目:国家自然科学基金(No:81470002、No:81670020);
武汉市中青年医学骨干项目 2017

*通信作者:谢敏, E-mail: xie_m@126.com

pathic pulmonary fibrosis, IPF) 合并肺癌的预后较其他类型更差^[11]。IPF 合并肺癌患者的中位生存期较未合并肺癌的 IPF 患者显著下降, 分别是 38.7 个月及 63.9 个月^[12]。

ILD 与肺癌存在相似的发病机制, 肺癌治疗(手术、化疗、放疗)均可导致 ILD 加重, 甚至进展。研究显示 IPF 合并肺癌患者 17% 的死亡归因于肺癌治疗相关并发症, 因此治疗存在困境, 需权衡利弊后谨慎选择。对于合并 ILD 的非小细胞肺癌患者, 手术切除患者的 5 年生存率约 40%。其中, 楔形切除术可以降低呼吸衰竭引起的早期死亡风险, 但长期预后差; 肺叶切除术的早期死亡率高, 但长期预后较好^[13]。因此, 学者提出一种对肺癌术后 ILD 急性加重风险预测的评分系统, 为制定适当的治疗策略提供參考^[14]。化疗相关的肺损伤发生率较高, 并显著增加患者的死亡风险。目前, ILD 合并肺癌中化疗的应用和方案的选择的循证证据不足, 治疗存在争议。一项纳入 3056 例患者的荟萃分析显示, 手术患者的治疗相关死亡率和 ILD 特异性毒性反应发生率为 2.2% 和 12%。在不能耐受手术治疗的患者中, 立体定向消融、粒子束和射频消融的治疗相关死亡率和 ILD 特异性毒性反应发生率(3 级以上放射性肺炎或 ILD 急性加重) 分别是 15.6% (25%)、4.3% (18.2%) 和 8.7% (25%), 较手术患者显著升高^[15]。对于这类患者, 治疗需考虑高毒性和总体预后不佳等因素, 严格限定辐射剂量可以减少毒性, 降低死亡率。一种新型的碳离子放疗可以作为 ILD 合并非小细胞肺癌患者可选的治疗方法, ILD 急性加重风险较低^[16]。

3. 肺癌合并肺部感染性疾病

肺结核是肺癌患者常见的肺部感染性疾病。流行病学研究显示肺结核和肺癌存在显著的相关性, 结核患者发生肺癌的风险增加, 肺癌患者进行化疗、免疫治疗等可造成免疫功能受损, 导致肺结核发生或复发风险增加, 且两者的关联独立于烟草暴露^[17]。一项随访了 71.6 万人 7~9 年的队列研究显示, 既往感染结核杆菌的患者较无结核的患者发生肺癌的风险高达 10.9 倍, 在校准了人口和合并症(比如 COPD 和吸烟相关肿瘤)后, 风险比仍高达 3.32^[18], 且肺癌发生风险可持续至感染结核杆菌后的 20 年以上^[19]。肺癌的发生更多见于结核感染的同侧肺^[20]。有研究报道 COPD 及哮喘患者使用 ICS 后发生肺结核/肺炎, 可以显著增加肺癌发生风险^[21, 22]。

肺癌合并肺结核患者的治疗在发展中国家是个严峻的问题。在结核流行的地区进行耐药结核菌的筛查是明智的。肺癌患者术前接受 2~3 周的四联抗结核治疗, 直至痰抗酸染色阴性, 进行肺癌手术切除相对安全, 且不增加额外的术后风险^[23]。如结核菌负荷数较高, 可延长抗结核治疗疗程至痰抗酸染色转阴后进行手术治疗。在不能手术的肺癌合并肺结核患者中, 治疗肺结核优先于肿瘤的化疗。研究显示, 肿瘤中发生活动性结核的患者与不伴肿瘤的结核患者相比, 接受标准的含利福平的抗结核治疗, 疗效相当^[24]。

阻塞性肺炎常常作为肺癌的伴发症状而促进肺癌的诊断, 且一半以上的晚期肺癌患者可以出现阻塞性肺炎。文献报道 20% 的肺癌患者可以出现近端气道阻塞, 而不可手术的患者中 80% 可出现气道阻塞^[25]。我国一项单中心回顾性研究显示晚期肺癌患者肺部感染死亡率高达 27.96%, 其中高龄、低 BMI、组织分化程度低、化疗及靶向治疗、合并症等是死亡的主要危险因素^[26]。

肺癌合并阻塞性肺炎患者的治疗非常棘手, 由于患者免疫力低下, 同时接受多种抗肿瘤治疗, 多重耐药菌感染很常见, 通常选择广谱的抗感染方案。然而, 即使采用了恰当的抗菌方案, 反复发作的肺部感染仍然是常态, 而频繁或者长疗程的抗感染治疗又导致了多重耐药菌的出现, 从而形成恶性循环^[27]。解除气道阻塞, 促进分泌物引流是另一项重要的治疗手段。近年发展起来的支气管镜下治疗, 包括激光、电刀、氩等离子体凝固、光动力疗法、冷冻、近距离放疗、支架植入、球囊扩张等, 患者的耐受性和依从性较好, 并发症少, 显著改善患者的生活质量。治疗方式的选择没有绝对的优劣, 依赖于阻塞的部位、当地的治疗经验和医生的偏好^[25]。

4. 肺癌合并肺血管疾病

肿瘤是肺栓塞发生的高危因素, 其中 1/3 为的治疗癌栓, 大部分为血栓。相比其他肿瘤, 肺癌患者更易发生肺栓塞, 发病率约 3.6%~3.7%^[28, 29]。尸检结果显示肺癌患者 12% 的死亡归因于肺栓塞, 其中 2% 为癌栓, 10% 为血栓^[30]。除了肺癌本身外, 化疗等肿瘤相关治疗及感染等患者本身的合并症可进一步增加肺栓塞风险。肺癌患者合并肺栓塞预后更差, 生存期更短^[31]。

临床研究显示肺腺癌、晚期(Ⅲ~Ⅳ期)、D-D 二聚体高、低氧血症是肺癌患者合并肺栓塞的高危因素。所有肺癌患者均应进行深静脉血栓评估并进

行筛查。在Ⅳ期非小细胞肺癌或局限性小细胞肺癌患者中预防性抗凝治疗可以使患者获益。中国肺血栓栓塞症诊治与预防指南建议肺癌合并肺栓塞患者在急性期应选择低分子肝素抗凝3~6个月,抗凝治疗结束后是否继续,应综合考虑恶性肿瘤的治疗效果、肺栓塞复发风险、出血风险、预期生存时间和患者意愿,定期评估患者抗凝治疗的风险获益比^[32]。

5. 肺癌合并气道狭窄

肺癌患者常合并气道狭窄,气道狭窄导致患者顽固性咳嗽、严重的呼吸困难和致命性大咯血。对于主气道狭窄的患者,支气管介入治疗可以明显改善患者症状、提高生活质量,为进一步综合治疗争取时间。支气管镜介入治疗主要应用于失去手术机会且出现气道阻塞等并发症的中晚期肺癌患者,是在支气管镜引导下对气道腔内瘤体进行多点注射化疗药物、提高肿瘤内药物浓度,杀灭肿瘤细胞,或行激光、电刀、氩等离子体凝固、光动力疗法、冷冻、近距离放疗、支架植入、球囊扩张等,消除气道内瘤体,解除气道阻塞、缓解患者症状。

6. 肺癌合并胸腔疾病

肺癌发生胸膜转移是恶性胸腔积液最常见原因。恶性胸腔积液的出现提示患者失去手术机会,预后不良。研究显示,肺癌合并恶性胸腔积液的发病率高达40%,中位生存期仅5.49个月,即使是因胸腔积液太少无法确诊恶性胸腔积液的患者,中位生存期显著低于无胸腔积液的肺癌患者(7.49个月 vs 12.65个月)^[33,34]。

目前恶性胸腔积液的治疗旨在缓解呼吸困难、胸痛等症状,改善患者生活质量,延长生存时间,主要采用姑息治疗,还可考虑联合化疗、靶向治疗、手术及胸腔内治疗等综合治疗。姑息治疗包括临床观察、治疗性胸腔穿刺、留置胸腔引流管、胸膜固定术、热灌注疗法、胸腔镜、疼痛管理等。治疗方案的选择取决于患者的症状、全身状况、肺癌类型、对全身治疗的反应、胸水引流后肺复张程度等^[35]。临床观察适用于无症状的肺癌合并胸腔积液患者。胸腔穿刺术后1个月内胸腔积液复发率高,因此不推荐用于预期寿命超过1个月的患者。留置胸腔引流管联合胸膜固定术为目前最普遍采用的治疗方案,该方法避免了反复行胸腔穿刺给患者带来痛苦,同时降低胸腔积液复发率。胸腔镜下进行胸水引流和胸膜固定术是一种安全性好、并发症少的操作,但胸部影像学提示肺萎陷的患者从中获益较少。疼痛管理对于肺癌合并胸腔积液的患者至关重要,应遵循按阶梯、

逐级、定时、个体化给药原则,预防副作用。

肺癌合并气胸多发生于肺癌晚期或与疾病治疗相关^[36],发病率较低(1.4%)^[37],病情较自发性气胸复杂,虽然多数为少量气胸,可临床观察,但仍需密切随访。治疗多采用胸腔闭式引流术作为应急和保守治疗策略。反复发生的气胸可以行胸腔镜手术治疗。

针对肺癌治疗过程中呼吸并发症的治疗

肺癌治疗和疾病进程中可出现多种并发症,影响患者预后。通过SEER数据库对5年以上生存期的肺癌患者死亡原因进行分析发现,存活5~10年的患者中,21.8%的患者死于原发性肺癌,存活10年以上的患者中仅12%死于原发性肺癌。非肺癌相关因素在生存期较长的肺癌患者的死因中占主要地位^[38]。其中,肺癌治疗过程中呼吸系统常见的并发症包括免疫检查点抑制剂相关肺炎(checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP)、放射性肺损伤、呼吸衰竭、大咯血等。

1. 免疫检查点抑制剂相关肺炎

继传统的手术、放化疗后,免疫治疗作为新兴的治疗手段,在非小细胞肺癌的治疗中发挥重要作用。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),比如PD-1/PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂,可以有效阻断对肿瘤特异性T细胞的抑制而发挥抗肿瘤作用。然而,ICIs的使用导致部分患者在治疗后出现CIP,造成免疫治疗延迟或中止,甚至危及患者生命。CIP可发生于ICIs使用后数小时至24个月,中位发病时间为2~3个月。一项荟萃分析显示非小细胞肺癌中CIP的总发病率及3级以上CIP的发病率分别是4.1%和1.8%^[39],且在接受ICIs多药联合治疗的患者中,发病率高达10%^[40]。肺癌患者出现PD-1抑制剂相关肺炎较PD-L1抑制剂相关肺炎的发病率高^[41]。

CIP的高危因素包括合并症(哮喘、COPD、ILD等)^[42]、既往行放疗、将ICIs作为初始治疗、组织类型(腺癌)等^[43]。CIP作为最常见的ICI相关不良反应,占ICIs相关死亡原因的35%^[44]。多数CIP患者可以通过暂停给药,使用糖皮质激素得以缓解或治愈。美国胸科协会建议,1级CIP患者停药并给予密切监测(胸部影像学、临床评估、肺功能等)。2级及以上CIP患者可停药后给予激素治疗,疗程4~6周,通过影像学、肺功能和临床症状评估疗效^[45]。有学者建议2级CIP患者住院治疗,给予甲泼尼龙静脉注射 $[0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$,并逐渐减量,疗

程超过 4 周; 3 ~ 4 级 CIP 患者建议住院或入住 ICU, 可考虑永久停用 ICIs, 停药后给予甲泼尼龙静脉注射[2 ~ 4 mg/(kg · d)], 并酌情逐渐减量, 疗程超过 6 周。48 h 后可考虑联合使用免疫抑制剂^[46]。中国首部《免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识》对 CIP 治疗的管理策略较前者稍有调整, 建议 2 级 CIP 患者给予甲泼尼龙[1 ~ 2 mg/(kg · d)], 并酌情逐渐减量, 疗程超过 6 周; 建议 3 ~ 4 级 CIP 患者给予甲泼尼龙([2 ~ 4 mg/(kg · d)], 并酌情逐渐减量, 疗程超过 8 周。临床医生应早期识别 CIP, 并根据患者情况迅速启动激素治疗改善预后, 甚至联合免疫抑制剂以避免发生更严重的不良反应。

2. 放射性肺损伤

放射性肺损伤是肺癌患者接受放疗或者同步放化疗常见的剂量限制性毒性反应之一, 限制了有效的照射剂量, 并影响患者的临床预后。3 期非小细胞肺癌患者发生 2 级和 3 级以上放射性肺损伤的比率高达 25% 和 16%。一项荟萃分析对全球 836 例患者的资料进行了系统回顾, 采用 logistic 回归分析评估了放射性肺损伤的预测因素, 结果显示肺总辐射量 $\geq 20\text{Gy}$ (V20)、接受卡铂/紫杉醇化疗、高龄可以预测症状性肺炎; 每天辐射剂量 $> 2\text{Gy}$ 、V20 及肿瘤位于肺下叶对致命性肺损伤具有预测性^[47]。

目前, 放射性肺损伤的治疗主要基于分子机制的研究。糖皮质激素通过恢复免疫稳态作为治疗放射性肺损伤的重要策略^[48]。多种细胞因子和生长因子参与了肺纤维化的发生发展, SM16、ly2109761 等作为肿瘤生长因子(TGF- β)的小分子抑制剂可以通过阻断 TGF- β /smad 信号通路降低放射性肺损伤程度^[49]。二甲双胍通过逆转 IL-4-双氧化酶通路上调, 改善肺纤维化^[50]。MyD 可以调节天然免疫和 NF- κ B 的激活反应, 减轻长期辐射引起的肺损伤。活性氧参与肺组织损伤和纤维化, 阿米福汀的代谢产物是一种自由基清除剂, 对肺纤维化有显著的保护和治疗作用^[51]。西维来司他作为中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂可以减轻肺实质胶原沉积和中性粒细胞聚集而改善损伤肺的顺应性^[52]。吡非尼酮作为特发性肺纤维化的一线治疗药物, 目前在放射性肺炎中的疗效尚不明确, 相关的 RCT 研究正在进行中^[53]。

放射性肺炎的临床治疗以激素为主, 辅助对症支持治疗, 疗效有限, 预防重于治疗。新的适形放疗技术可以降低正常肺的照射量。目前, 一些临床研究显示血管紧张素转换酶抑制剂、卡维地洛、褪黑素

等可以减少放射性肺炎的风险, 未来还需要进一步研究明确这些药物预防放射性肺炎的短期和长期预后, 并进行安全性分析^[54]。

3. 呼吸衰竭

急性呼吸衰竭是肺癌患者转入 ICU 治疗的常见原因, 预后差, 死亡率高, 尤其是急性肺损伤需要机械通气的患者。癌症患者发生急性呼吸衰竭的原因常见于肺部感染、心源性和非心源性肺水肿(急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征)、肿瘤相关治疗(手术、化疗、放疗等)诱发的肺损伤、肿瘤合并症(静脉血栓栓塞性疾病、弥漫性肺泡出血等)、肿瘤直接引起的气道阻塞、潜在疾病的进展等^[55]。

肺癌患者发生急性呼吸衰竭的管理原则包括综合性诊断呼吸衰竭的病因; 感染性疾病患者及时合理的抗感染治疗; 呼吸支持等。目前, 呼吸支持包括无通气支持的氧疗、无创正压无创通气(non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV)、有创机械通气等。肺癌患者合并急性呼吸衰竭选择哪种方式尚无定论。研究显示, 过去几十年中 NIPPV 使用的增加使得肺癌合并急性呼吸衰竭的患者获益^[56]。免疫抑制患者出现低氧血症($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)采用 NIPPV 较传统氧疗在氧合和生存率方面大大改善, 气管插管率下降^[57]。然而, 中国台湾学者回顾分析了 2005 年 ~ 2010 年因急性呼吸衰竭而接受 NIPPV 治疗的住院肺癌患者, 结果显示接受 NIPPV 作为一线治疗患者的 28 d 死亡率显著高于拔管后使用 NIPPV 的患者, 即将 NIPPV 作为肺癌合并急性呼吸衰竭患者的一线治疗方案, 预后较差^[58]。一项荟萃分析显示, 肺癌患者行肺切除术后预防性使用 NIPPV 治疗, 在肺部合并症、气管插管率、死亡率、抗生素使用、ICU 入住时间、住院时间等方面均无额外获益^[59]。

4. 大咯血的治疗

气道大出血是支气管镜介入治疗的严重并发症, 可危及患者生命。国内一项临床研究显示对于晚期中央型肺癌气道严重狭窄的患者, 在支气管镜介入治疗前行血管介入治疗, 临床有效率达 96.9%, 且未出现严重并发症, 具有较好的临床应用价值^[60]。目前, 肺部血管介入治疗包括支气管动脉介入栓塞术(bronchial artery embolization, BAE)和支气管动脉灌注化疗(bronchial artery chemotherapy, BAC), 适应于晚期肺癌患者的姑息治疗, 以及大咯血、气管镜诊疗操作相关大出血的抢救。BAC 较传统的静脉化疗, 全身不良反应少, 患者耐受性好, 但

应注意避开脊髓动脉、肋间动脉等正常动脉,以免造成脊髓损伤及背部皮肤坏死等并发症。BAC 之前进行 BAE 不仅可以阻断肿瘤血供,使肿瘤缺血坏死,还可以延长化疗药物在肿瘤病灶内的停留时间,增强药物杀伤作用。BAC 疗效受多种因素的影响,包括肿瘤的血供、组织学类型、分期、抗癌药物的敏感性和剂量等。目前认为多血供型、靶血管单支、中心型肺癌、小细胞及鳞癌、临床分期早患者获益更大,且联合用药效果更优。

呼吸专科治疗肺癌的策略

基于肺功能的策略

早期肺癌患者首选手术治疗,当合并 COPD 等阻塞性肺疾病时,手术风险增加,严重的肺功能下降甚至导致无法手术。所有肺癌患者都需要进行肺功能检查,肺功能已明显下降第 1 秒用力呼吸量(预计值在 30% ~ 50%)的早期肺癌患者可以考虑肺段切除,并且在术前进行肺功能检查联合辅助通气/灌注扫描以评估肺叶的功能水平,若肿瘤位于通气差的肺叶,此类患者通常受益于肺叶切除的肺减容效应,即使是严重的 COPD 患者不应该失去手术治愈的机会^[61]。

对于不能耐受手术、全身化疗等肺功能较差的局限型肺癌患者,肺部介入治疗具有定向性强、迅速缓解症状、创伤小、不良反应少、耐受性好等优点,在肺癌治疗中应用日益广泛,是传统治疗方法的重要补充。除支气管镜下治疗和支气管血管介入治疗外,经皮穿刺介入治疗是在 X 线、CT 或者超声引导下经皮穿刺入肺进行瘤体内药物注射、局部消融(射频消融、电化学、微波、激光光动力、氩氦刀冷冻等)、放射性粒子植入等,通过物理或者化学的方式对肿瘤组织进行破坏、减轻肿瘤压迫、改善患者症状,适合无法进行手术根治、需要保留重要脏器及预防肿瘤区域性转移的患者。瘤体内药物注射因瘤体边缘效果有效,常作为 BAC 和 BAE 的辅助治疗方法。CT 引导下放射性 I¹²⁵ 粒子植入治疗晚期非小细胞肺癌的疗效稳定,1 年生存率高达 90.5%,且未见治疗相关放射性损伤及严重并发症^[62]。

基于气道狭窄程度的策略

研究显示 20% ~ 30% 的新诊断的肺癌患者可出现气道狭窄相关的合并症^[63]。气道狭窄的原因包括内源性和外压性阻塞、以及肿瘤破坏软骨组织或反复行气道内扩张导致气道完整性丧失,其严重程度决定了患者的治疗策略和预后。气道狭窄的评

估包括狭窄程度(轻度: < 50%; 中度: 51% ~ 70%; 重度 71% ~ 100%)、形态学(狭窄的性状、垂直方向的范围等)、流体力学等。有症状的气道狭窄定义为 50% 以上的气管、主支气管、中间支气管或叶支气管的狭窄。当气道狭窄至小于管腔直径 25% 时可出现静息状态下的呼吸困难,此时即使只有少量的气道分泌物或者轻度的气道水肿,均可导致呼吸困难急性加重甚至危及患者生命。因此,肺癌出现呼吸困难症状、高度怀疑气道狭窄时,应早期诊断并及时治疗。

气道狭窄处理的基本策略是在病因治疗的同时,积极进行局部治疗,缓解症状,延长生存时间。针对有症状的早期肺癌致气道狭窄患者,首选手术治疗;对于无法手术切除的外压型狭窄,建议气道内支架置入;而对于管腔内肿瘤可通过激光、冷冻、光动力、近距离放疗等清除肿瘤,解除阻塞,反复复发的患者可考虑支架植入^[64]。支气管镜下治疗可以使 93% 的中央气道阻塞患者恢复气道通畅^[65]。激光、电刀、氩等离子体凝固等可发挥即时效应,冷冻、近距离放疗等发挥延迟效应,支架植入可发挥持续性效应^[66]。研究显示基础呼吸困难症状重、功能状态差、中央型气道狭窄的患者获益更大,而叶支气管狭窄患者获益较小^[67]。相较于支气管镜下其他治疗,支架植入的并发症发生率较高,约 23% ~ 34%^[68]。因此,是否行气道内支架植入应基于其避免气道再狭窄的能力,在充分评估患者的获益、预后和风险后决策。

基于合并症的策略

多数肺癌患者在诊断时伴有合并症,增加了诊断和治疗的困难,甚至限制了一些抗肿瘤治疗的机会。因此,在选择抗肿瘤方案时,应仔细评估合并症,权衡不同抗肿瘤方式的获益和风险。研究显示合并 ILD 的肺癌患者发生 CIP 的风险显著高于未合并 ILD 的肺癌患者(31% vs 12%),应慎用免疫治疗^[69,70]。合并 COPD 的早期肺癌患者首选手术治疗,肺功能受限患者采用亚肺叶切除手术和电视胸腔镜手术获益较大,立体定向放疗和射频消融手术具有潜在的治疗价值^[71]。合并肺结核的早期肺癌患者,如痰抗酸染色或者 PCR 检测阳性,肺部影像学提示肺结核,应启动抗结核治疗 2 ~ 3 周直至痰转阴后,进行手术切除;如痰抗酸染色或者 PCR 检测阴性,可直接进行手术切除;如在切除的肺组织中发现肉芽肿性炎症,且肺部影像学提示肺结核,应启动抗结核治疗,如影像学无肺结核征象,可密切监测或

在进行辅助性化疗时启动抗结核治疗。对于合并肺结核的晚期肺癌患者,如痰抗酸染色或者 PCR 检测阳性,肺部影像学提示肺结核,应在化疗开始前启动抗结核治疗 2~3 周以上,在靶向治疗时联合抗结核治疗,并避免免疫治疗^[72]。合并感染的患者,介入治疗优于系统性放化疗;合并咯血的患者,血管介入既能减少大咯血窒息的风险,又能缩小瘤体。

近年来,肺癌治疗进入了多元化发展时代,新型的免疫治疗和分子靶向治疗的出现使得肺癌整体生存期延长,也使得肺癌患者的治疗更加复杂。肺癌需要多阶段、全程的综合治疗,呼吸专科医生在肺癌的呼吸系统整体治疗、并发症的处理和介入治疗方面具有丰富的经验,应发挥优势,取长补短,在实际工作中综合评估患者情况、多种手段相结合,重视患者的支持治疗和合并症的治疗,为患者选择最优化的治疗方案。

参考文献

- Mouronte-Roibas C, Leiro-Fernandez V, Fernandez-Villar A, et al. Copd, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review [J]. *Cancer Lett*, 2016, 382(2): 240-244.
- De Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(8): 913-919.
- Houghton AM. Mechanistic links between copd and lung cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4): 233-245.
- 沈丽莎, 周建英. 肺癌与常见呼吸系统合并症的处理 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(5): 20-23.
- Kiri VA, Soriano J, Visick G, et al. Recent trends in lung cancer and its association with copd: An analysis using the uk gp research database [J]. *Prim care respir J*, 2010, 19(1): 57-61.
- Takegahara K, Usuda J, Inoue T, et al. Preoperative management using inhalation therapy for pulmonary complications in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Gen Thora Cardiovasc Surg*, 2017, 65(7): 388-391.
- Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in copd: A population-based cohort study [J]. *Eur respir J*, 2019, 53(6).
- Lee YM, Kim SJ, Lee JH, et al. Inhaled corticosteroids in copd and the risk of lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(9): 2311-2318.
- Yamanashi K, Marumo S, Shoji T, et al. The relationship between perioperative administration of inhaled corticosteroid and postoperative respiratory complications after pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Gen Thora Cardiovasc Surg*, 2015, 63(12): 652-659.
- 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.
- Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Schaaf M, et al. Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis*, 2015, 31(4): 266-274.
- Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2015, 147(1): 157-164.
- Sato T, Watanabe A, Kondo H, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(1): 64-69.
- Sato T, Kondo H, Watanabe A, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients [J]. *Gen Thora Cardiovasc Surg*, 2015, 63(3): 164-172.
- Chen H, Senan S, Nossent EJ, et al. Treatment-related toxicity in patients with early-stage non-small cell lung cancer and coexisting interstitial lung disease: A systematic review [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(3): 622-631.
- Nakajima M, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Carbon-ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with interstitial lung disease: A retrospective analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 144.
- Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: A pooled analysis from the international lung cancer consortium [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(7): 573-585.
- Yu YH, Liao CC, Hsu WH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: A population cohort study [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1): 32-37.
- Liang HY, Li XL, Yu XS, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(12): 2936-2944.
- Zheng W, Blot WJ, Liao ML, et al. Lung cancer and prior tuberculosis infection in shanghai [J]. *Br J Cancer*, 1987, 56(4): 501-504.
- Wu MF, Jian ZH, Huang JY, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with copd [J]. *BMC cancer*, 2016, 16(1): 778.
- Jian ZH, Huang JY, Lin FC, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis increases lung cancer in patients with asthma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159683.
- Evman S, Baysungur V, Alpay L, et al. Management and surgical outcomes of concurrent tuberculosis and lung cancer [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(7): 542-545.
- Kim DK, Lee SW, Yoo CG, et al. Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy [J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2218-2222.
- Mehta RM, Cutaita M. The role of interventional pulmonary procedures in the management of post-obstructive pneumonia [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2006, 8(3): 207-214.
- 谢朝云, 覃家露, 熊芸, 等. 晚期肺癌患者肺部感染死亡危险因素分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(4): 221-224.
- Rolston KVI, Nesher L. Post-obstructive pneumonia in patients with cancer: A review [J]. *Infect Dis Ther*, 2018, 7(1): 29-38.
- Malgor RD, Bilfinger TV, Labropoulos N. A systematic review of pulmonary embolism in patients with lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*,

- 2012,94(1):311-316.
- 29 Li Y, Shang Y, Wang W, et al. Lung cancer and pulmonary embolism: What is the relationship? A review[J]. J Cancer, 2018, 9(17): 3046-3057.
- 30 Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(12): 1552-1557.
- 31 Christensen TD, Vad H, Pedersen S, et al. Venous thromboembolism in patients undergoing operations for lung cancer: A systematic review[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(2): 394-400.
- 32 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- 33 Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions[J]. Respiriology, 2015, 20(4): 654-659.
- 34 Porcel JM. Malignant pleural effusions because of lung cancer[J]. Curr Opin Pulm Med, 2016, 22(4): 356-361.
- 35 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 252-256.
- 36 Asai K, Nakamura K, Shiroyama Y, et al. Clinical characteristics and outcome of pneumothorax after stereotactic body radiotherapy for lung tumors[J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(6): 1117-1121.
- 37 Snell NJ. Lung cancer and pneumothorax[J]. Jama, 1979, 241(11): 1107.
- 38 Abdel-Rahman O. Causes of death in long-term lung cancer survivors: A seer database analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(7): 1343-1348.
- 39 Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(12): 1607-1616.
- 40 Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7): 709-717.
- 41 Sternschein R, Moll M, Ng J, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. Incidence, risk factors, and clinical and radiographic features[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(7): 951-953.
- 42 M. -J. Ahn LG, O. Hamid, M. D. Hellmann, E. B. Garon, et al. Hui Risk of pneumonitis in patients with advanced nscL treated with pembrolizumab in keynote-001[J]. Ann Onco, 2015, 26: ix140.
- 43 Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: Incidence and risk factors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12): 1930-1939.
- 44 Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- 45 Sears CR, Peikert T, Possick JD, et al. Knowledge gaps and research priorities in immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. An official american thoracic society research statement[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(6): e31-e43.
- 46 Chuzy S, Tavora F, Cruz M, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 207-213.
- 47 Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: An international individual patient data meta-analysis[J]. Int J Radiat Oncol, Biol, Phys, 2013, 85(2): 444-450.
- 48 Sekine I, Sumi M, Ito Y, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients[J]. Radiother Oncology, 2006, 80(1): 93-97.
- 49 Flechsig P, Dadrich M, Bickelhaupt S, et al. Ly2109761 attenuates radiation-induced pulmonary murine fibrosis via reversal of tgfbeta and bmp-associated proinflammatory and proangiogenic signals[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(13): 3616-3627.
- 50 Azmoonfar R, Amini P, Saffar H, et al. Metformin protects against radiation-induced pneumonitis and fibrosis and attenuates upregulation of dual oxidase genes expression[J]. Adv Pharm Bull, 2018, 8(4): 697-704.
- 51 Koukourakis MI, Panteliadou M, Abatzoglou IM, et al. Postmastectomy hypofractionated and accelerated radiation therapy with (and without) subcutaneous amifostine cytoprotection[J]. Int J Radiat Oncol, Biol Phys, 2013, 85(1): e7-13.
- 52 Fujino N, Kubo H, Suzuki T, et al. Administration of a specific inhibitor of neutrophil elastase attenuates pulmonary fibrosis after acute lung injury in mice[J]. Exp Lung Res, 2012, 38(1): 28-36.
- 53 Meyer KC, Decker CA. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13: 427-437.
- 54 Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(1): 5-24.
- 55 Pastores SM, Voigt LP. Acute respiratory failure in the patient with cancer: Diagnostic and management strategies[J]. Crit Care Clin, 2010, 26(1): 21-40.
- 56 Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support[J]. Crit Care Med, 2001, 29(3): 519-525.
- 57 Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure[J]. N Eng J Med, 2001, 344(7): 481-487.
- 58 Chen WC, Su VY, Yu WK, et al. Prognostic factors of noninvasive mechanical ventilation in lung cancer patients with acute respiratory failure[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191204.
- 59 Torres MF, Porfiro GJ, Carvalho AP, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for prevention of complications after pulmonary resection in lung cancer patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3: CD010355.
- 60 李多, 王文军, 孙鼎强, 等. 血管介入联合气道介入治疗晚期中央型肺癌中心气道重度狭窄[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017(1): 74-77.

- 61 Yacoub WN, Meyers BF. Surgical resection in combination with lung volume reduction surgery for stage I non-small cell lung cancer[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 22(1): 38-43.
- 62 田桂源 张. Ct 导向下 125 i 粒子组织间植入治疗非小细胞肺癌[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18(9): 704-707.
- 63 Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, et al. Central airway obstruction[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(12): 1278-1297.
- 64 Wood DE. Management of malignant tracheobronchial obstruction[J]. Surg Clin North Am, 2002, 82(3): 621-642.
- 65 Sabath BF, Ost DE. Update on airway stents[J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(4): 343-349.
- 66 Mitchell PD, Kennedy MP. Bronchoscopic management of malignant airway obstruction[J]. Adv Ther, 2014, 31(5): 512-538.
- 67 Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: Success rates and impact on dyspnea and quality of life[J]. Chest, 2015, 147(5): 1282-1298.
- 68 Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, et al. Central airway obstruction: Benign strictures, tracheobronchomalacia, and malignancy-related obstruction[J]. Chest, 2016, 150(2): 426-441.
- 69 Cho JY, Kim J, Lee JS, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 125: 150-156.
- 70 Kanai O, Kim YH, Demura Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(7): 847-855.
- 71 Schroedl C, Kalhan R. Incidence, treatment options, and outcomes of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(2): 131-137.
- 72 Ho JC, Leung CC. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 122: 83-87.

(2019-09-30 收稿)

欢迎订阅 2020 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护(ICU)新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 88 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 **电话:**027-69378378

E-mail:nkjwzzzz@163.com **网址:**http://nkjwzzzz.chmed.net