

# 肺结核与肺癌的相关性研究进展

谢娇娇\*, 杜先智#

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年2月6日; 录用日期: 2022年2月28日; 发布日期: 2022年3月8日

## 摘要

肺结核作为目前主要的传染病, 是世界范围内一个重要的公共卫生问题, 其发病率处于高峰状态。肺癌是世界上最常见肿瘤之一, 也是导致癌症相关死亡的主要原因。肺结核合并肺癌在同一病人均可出现。本文就肺结核与肺癌发病的流行病学特点、相关性、诊断与治疗及其所面临的难题作相应综述。

## 关键词

肺结核, 肺癌, 诊断, 治疗

# Research Progress on the Relationship between Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer

Jiaojiao Xie\*, Xianzhi Du#

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 6<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 28<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 8<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Tuberculosis (TB) is a major infectious disease, which makes Tb an important public health issue worldwide. Its incidence rate is at its peak state. Lung cancer (LC) is one of the most common tumors, and also is the leading cause of cancer-related deaths in the world. Pulmonary tuberculosis combined with lung cancer can occur in the same patient. In this paper, the epidemiological characteristics, correlation, diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis and lung cancer and the problems faced by the diagnosis and treatment are reviewed.

\*第一作者。

#通讯作者。

## Keywords

Tuberculosis, Lung Cancer, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺结核和肺癌是全球主要的健康威胁, 据世界卫生组织(WHO)统计, 全球大约四分之一的人口潜在地感染了结核分枝杆菌, 其中约有 10% 发展为活动性结核病, 每年约有 180 多万人死于结核病, 这也使得结核病成为世界范围内一个重要的公共卫生问题。此外, 肺癌作为世界上最常见的癌症之一, 也是世界上导致癌症相关死亡的主要原因。在许多发展中国家, 特别是在亚洲, 这两种情况的发生率仍然很高。现有流行病学证据表明, 既往存在的肺结核会增加肺癌发生发展的风险。因此, 就二者之间的发病相关性及其诊断治疗进行相应综述。

## 2. 肺结核与肺癌的流行病学特点

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)引起的一种慢性传染病, 结核分枝杆菌可以侵入人体各个器官, 包括肺、淋巴结、脑膜、腹膜、肠、皮肤、骨骼等。其中约有 80% 发生在肺部, 称之为肺结核。据世界卫生组织(WHO)统计, 世界上大约四分之一的人口潜在地感染了结核分枝杆菌[1]。且根据多方研究结果统计肺结核患者的死亡率为 7% 至 35% [2]。

肺癌作为世界上最常见的恶性肿瘤之一, 也是世界上导致癌症相关死亡的主要原因, 文献表明, 2018 年, 仅美国就有超过 23 万例新病例。肺癌导致的死亡人数将明显超过乳腺癌、前列腺癌和结肠癌的总和[3]。根据各型肺癌分化程度和形态特征, 目前将肺癌分为两大类, 即小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 约 85% 的肺癌是非小细胞肺癌, 15% 是小细胞肺癌。组织学上, 非小细胞癌可分为腺癌(占有肺癌的 38.5%)、鳞状细胞癌(20%)和大细胞癌(3%) [4]。

在亚洲, 有强有力的流行病学证据表明肺结核与肺癌的发生发展有关, 特别是与非小细胞肺癌有关[5]。据研究统计与结核病病史相关的肺癌组织学亚型常见的是腺癌(RR 1.6, 95% CI: 1.2~2.1), 而其他组织学类型(鳞状细胞癌和小细胞癌)与结核病的相关性则较为少见[6]。2019 年 Byun 等研究报告显示肺结核与肺癌并存(通常发生在上叶)的发生率低于 2% [7]。

## 3. 肺结核与肺癌发病的相关性

在一些相关研究中观察到既往的肺结核感染史可增加肺癌发生发展的总体风险, 其相对危险度(RR)为 1.48 (95%可信区间(CI)为 1.17, 1.87)。早期对 37 例病例对照和 4 项队列研究(共 19,143 例和 118,191 例对照)的一项荟萃分析(中国大陆 20 例, 台湾 4 例)中报告了既往有肺结核感染者较既往无肺结核感染者患肺癌的风险明显升高(RR = 1.74, 95% CI 1.48, 2.03) [6]。一项对中国农村人口的队列研究(共有 42422 名受试者), 结果表明既往有结核病感染病史的患者较既往无肺结核感染病史的患者患肺癌的风险增加了 8 倍[5]。因此在肺结核和肺癌同时流行的地区, 要警惕肺结核与肺癌共存病例的可能[6]。

流行病学系列文献及尸检报告文献均记录有肺结核与肺癌共存的病例, 文献对肺结核与肺癌共存的病例其解释有三种可能: 肺结核增加肺癌的风险; 肺癌引起肺结核的再度激活; 或者这两种常见疾病偶

然并存[8]。肺结核与肺癌之间的生物学联系主要集中在慢性炎症和肺纤维化在肺癌致癌过程中的作用, 同时在修复和纤维化部位, 过度 and 持续的局部慢性炎症也可促进肺癌的发生[9] [10]。就肺部慢性炎症而言, 其发生及发展过程中会导致肺上皮细胞损伤, 而淋巴细胞浸润和巨噬细胞在这一过程中所释放的细胞因子(通常是肿瘤坏死因子和白介素-1)会诱导细胞因子风暴和肺上皮细胞增殖[11], 并且在微环境中炎症细胞所产生的活性氧可导致染色体链断裂和 DNA 突变变化的积累[12], 以此促进肺癌的发生。有文献表明作为慢性炎症标志物的 C 反应蛋白目前也已被证明是肺癌发展的危险因素[13]。肺结核在很大程度上可促进肺癌的发生及其发展, 其可能的原因为肺结核可引起持续的炎症反应, 导致肺纤维化、瘢痕形成以及组织损伤; 陈旧性结核病灶所致的肺纤维化可以引起淋巴结肿大及增加纤维化所在区域的致癌物质的沉积; 反复的肺结核感染自愈后形成肺瘢痕, 肺瘢痕的形成又促进肿瘤的发生发展; 肺实质瘢痕也可促进愈合腔中的非典型上皮细胞增殖和化生, 从而导致恶变[7]。

综上所述, 肺结核及肺癌的发生及发展之间存在着密切的相互联系, 既往肺结核感染病史可增加肺癌的患病率, 而肺癌又可导致既往陈旧性肺结核的再度激活或者因肺癌引起免疫功能低下导致结核分枝杆菌感染。

#### 4. 肺结核合并肺癌的诊断及相应难题

肺癌的诊断可根据临床症状、体征、影像学及组织病理学检查得出。肺癌的早期诊断对于患者的预后具有重要意义, 若能在病变早期得到诊断和治疗, 将有助于制定获益更大的治疗方案从而得到较好的治疗效果。

经病理证实的肺癌合并肺结核的临床怀疑通常来自放射学证据, 尤其是在结核病流行地区。在新诊断的早期肺癌的背景下, 胸片或胸部 CT 显示: 肺部存在空洞病变、树芽样病灶和病变部位邻近的纤维钙化灶, 表明可能存在肺结核一类的感染并发症[14]。尤其是树芽样病灶(在 CT 扫描中呈“Y”形外围阴影)反映了细支气管炎的存在, 而细支气管炎是细菌或结核分枝杆菌感染有关的常见气道败血症的放射学特征。一旦肺癌患者胸部 CT 提示肺部空洞、树芽样病灶和邻近的纤维钙化灶, 需警惕合并肺结核病的风险, 应积极完善肺结核病变筛查。因此, 肺癌患者必须行胸部 CT 检查, 避免对肺癌合并肺结核的延迟诊断及影响预后。

肺结核的诊断是以病原学(包括细菌学、分子生物学)检查为主, 结合流行病史、临床表现、胸部影像、相关的辅助检查及鉴别诊断的进行综合分析所作出的, 以病原学或者病理学结果作为确诊依据。其中进行细菌学及分子生物学检查方式包括: 痰涂片及培养、结核分枝杆菌核酸检测、结核菌素试验、经纤维支气管镜检查并进行分泌物抽吸及刷检, 部分病例需经纤维支气管镜引导下经支气管针吸(EBUS-TBNA)进行组织取样活检等; 经支气管内超声引导下的经支气管针吸(EBUS-TBNA)进行组织取样活检是当前明确诊断的重要手段[15]。

对于活动性结核的诊断而言, 其诊断的主要技术是病原体的直接显微镜显示、培养和核酸扩增试验(NAAT) [1]。对于合并肺结核的患者而言, 长时间痰 AFB 培养后可产生结核分枝杆菌复合物。因此在早期肺癌初步诊断时, 临床诊断肺癌合并肺结核的诊断时, 应行呼吸道标本痰 AFB 涂片或 TB-PCR 检验。

最典型的肺结核病变影像学特征为上叶尖段、后段且较少延伸到下叶背段的边界不清的实变影, 并且其他肺段也可见高密度影。通常明显的病变周围可见小的、边界不清的高密度影或卫星结节。然而肺结核的影像学特征具有高度易变性, 尽管典型的空洞病变主要存在于肺上叶, 但在新近诊断出的活动性肺结核中, 仍然很难辨别出同时存在的肺癌, 尤其是发生在同一肺叶中的情况。在韩国的 21 例患者中, 延迟诊断肺癌的时间为 11.7 个月, 主要是由于稳定的肺结核病变掩盖了新发肿瘤结节, 并将新发肿瘤病变误解为肺结核感染的恶化加重[16]。因此在活动性肺结核治疗期间出现明显的或正在生长的结节时, 应

高度怀疑双重病变的可能[8]。

在晚期肺癌全身抗癌治疗过程中一旦出现活动性感染的相关症状(如发热、不明原因的体重减轻或不适应)外, 需行胸片、PET-CT 或 CT 扫描, 若肺尖出现新病灶, 需考虑是否合患肺结核的可能。

## 5. 肺结核合并肺癌的治疗

外科治疗是早期肺癌患者首选及主要的治疗方法, 是唯一能使肺癌治愈的治疗方法。经外科手术标本病理检查确诊为肺结核的病人, 可以立即开始标准四联药物抗结核治疗(利福平、异烟肼、乙胺丁醇和吡嗪酰胺)。通常在术后至少需要 12 个月抗结核治疗[17] [18]。对于需要进行抗肿瘤治疗的患者只要肝肾功能正常, 不必推迟或延迟抗结核及抗癌治疗。尽管结核病诊断和治疗指南中没有明确规定对于伴随恶性肿瘤的患者如何实施抗结核治疗, 但相关研究推荐所有切除术后病理标本显示同时有肺结核所致淋巴结肿大甚至伴有实质性结核球的患者, 均应立即给予多药抗结核治疗, 以防止非小细胞肺癌辅助化疗免疫抑制过程中可能出现肺结核的再激活[8]。

临床证据表明, 在对药物敏感的结核病患者进行四药联合抗结核治疗的最初 2 周后, 可迅速清除痰中活化的结核杆菌, 因此, 经过 2~3 周的抗结核治疗后进行痰 AFB 涂片和 TB-PCR 检查提示阴性的患者行肺切除术通常是安全的。然而痰中初始结核杆菌载量高及合并空洞形成者则可能会延长痰涂片转阴时间[19] [20], 对此就需要适当增加抗结核治疗时间。对于耐药结核病患者, 可使用诸如 GeneXpert 等新的分子技术快速检测利福平耐药性从而帮助制定可行的抗结核治疗方案以提高疗效。

对于不可进行外科手术治疗的晚期肺癌或转移性肺癌则有三大基础系统治疗包括细胞毒性化疗、靶向治疗和免疫治疗。细胞毒性化疗作为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)的标准全身治疗方法, 在过去几十年中得到了广泛的应用[8]; 虽然很少有生物学证据表明靶向治疗与结核感染有关, 但细胞毒性化疗和免疫治疗对宿主免疫系统的影响与结核病等感染性并发症密切相关。

鉴于在肺癌免疫疗法中治疗活动性肺结核的临床经验有限, 目前尚无循证医学推荐最好的抗结核方案。通常, 由于存在过度的炎症反应, 建议在包括结核病在内的主动感染的情况下停止免疫治疗。虽在治疗各种病毒和细菌感染以及结核病方面, PD-1/PD-L1 抑制剂在理论上有益处[21] [22], 但其在免疫治疗过程中或可加重肺结核引起的炎症反应, 因此目前对于合并活动性肺结核的肺癌患者的治疗过程中暂不建议加用免疫治疗。合并活动性肺结核的肺癌患者在开始抗结核治疗后安全恢复免疫治疗的确切时机仍有待确定。

## 6. 肺结核与肺癌相关性研究的意义

综上所述, 现有流行病学证据支持既往肺结核感染与肺癌发生发展之间有一定相关性。但是肺结核和肺癌并存的诊断和治疗在不同的临床环境下仍然具有挑战性, 其后需进一步研究肺结核与肺结核并存的相关性、肺结核合并肺癌时最佳诊断及恰当的治疗方案, 以促进肺结核合并肺癌患者预后的改善。

## 参考文献

- [1] Suárez, I., Fünfer, S.M., Kröger, S., Rademacher, J., Fätkenheuer, G. and Rybniker, J. (2019) The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, **116**, 729-735. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0729>
- [2] Lin, C.H., Lin, C.J., Kuo, Y.W., et al. (2014) Tuberculosis Mortality: Patient Characteristics and Causes. *BMC Infectious Diseases*, **14**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-5>
- [3] Nasim, F., Sabath, B.F. and Eapen, G.A. (2019) Lung Cancer. *Medical Clinics of North America*, **103**, 463-473. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.006>
- [4] Skříčková, J., Kadlec, B., Venclíček, O. and Merta, Z. (2018) Lung Cancer. *Casopis Lékařů Českých*, **157**, 226-236.

- 
- [5] Tamura, A. (2016) Tuberculosis and Lung Cancer. *Kekkaku*, **91**, 17-25.
- [6] Liang, H.Y., Li, X.L., Yu, X.S., Guan, P., Yin, Z.H., He, Q.C., *et al.* (2009) Facts and Fiction of the Relationship between Preexisting Tuberculosis and Lung Cancer Risk: A Systematic Review. *International Journal of Cancer*, **125**, 2936-2944. <https://doi.org/10.1002/ijc.24636>
- [7] Byun, H.G., Yoo, J.Y., Kim, S.J., Lee, O.J. and Yoo, M.Y. (2019) Coexistence of Lung Adenocarcinoma and Pulmonary Tuberculosis within a Single Lesion: A Rare Case Report. *Medicine*, **98**, e17378. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017378>
- [8] Ho, J.C. and Leung, C.C. (2018) Management of Co-Existent Tuberculosis and Lung Cancer. *Lung Cancer*, **122**, 83-87. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.030>
- [9] Ardies, C.M. (2003) Inflammation as Cause for Scar Cancers of the Lung. *Integrative Cancer Therapies*, **2**, 238-246. <https://doi.org/10.1177/1534735403256332>
- [10] Coussens, L.M. and Werb, Z. (2002) Inflammation and Cancer. *Nature*, **420**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- [11] Ballaz, S. and Mulshine, J.L. (2003) The Potential Contributions of Chronic Inflammation to Lung Carcinogenesis. *Clinical Lung Cancer*, **5**, 46-62. <https://doi.org/10.3816/CLC.2003.n.021>
- [12] Weitzman, S.A. and Gordon, L.I. (1990) Inflammation and Cancer: Role of Phagocyte-Generated Oxidants in Carcinogenesis. *Blood*, **76**, 655-663.
- [13] Siemes, C., Visser, L.E., Coebergh, J.W., *et al.* (2006) C-reactive Protein Levels, Variation in the C-Reactive Protein Gene, and Cancer Risk: The Rotterdam Study. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 5216-5222.
- [14] Skoura, E., Zumla, A. and Bomanji, J. (2015) Imaging in Tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, **32**, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.007>
- [15] Wong, M.K., Ho, J.C., Loong, F., *et al.* (2013) Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Lung Cancer: The First Experience in Hong Kong. *Hong Kong Medical Journal*, **19**, 20-26.
- [16] Kim, Y.I., Goo, J.M., Kim, H.Y., Song, J.W. and Im, J.G. (2001) Coexisting Bronchogenic Carcinoma and Pulmonary Tuberculosis in the Same Lobe: Radiologic Findings and Clinical Significance. *Korean Journal of Radiology*, **2**, 138-144.
- [17] Subotic, D., Yablonskiy, P., Sulis, G., *et al.* (2016) Surgery and Pleuro-Pulmonary Tuberculosis: A Scientific Literature Review. *J Thorac Dis*, **8**, E474-E485.
- [18] Xia, Z., Qiao, K. and He, J. (2017) Recent Advances in the Management of Pulmonary Tuberculoma with Focus on the Use of Tubeless Video-Assisted Thoraco-Scopic Surgery. *Journal of Thoracic Disease*, **9**, 3307-3312.
- [19] Wang, J.Y., Lee, L.N., Chien, Y.J., Yu, C.J., Yang, P.C. and Tami, G. (2009) Factors Influencing Time to Smear Conversion in Patients with Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. *Respirology*, **14**, 1012-1019.
- [20] Dominguez-Castellano, A., Muniain, M.A., Rodriguez-Bano, J., *et al.* (2003) Factors Associated with Time to Sputum Smear Conversion in Active Pulmonary Tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **7**, 432-438.
- [21] Dyck, L. and Mills, K.H.G. (2017) Immune Checkpoints and Their Inhibition in Cancer and Infectious Diseases. *European Journal of Immunology*, **47**, 765-779.
- [22] Davies, P.D. and Pai, M. (2008) The Diagnosis and Misdiagnosis of Tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **12**, 1226-1234.