

# HIV携带者并发肺腺癌1例及文献复习

赵晶 姜达 刘荣凤 李欣

【中图分类号】R734.2

## A Report of Lung Adenocarcinoma with HIV Carrier and the Literature Review

Jing ZHAO, Da JIANG, Rongfeng LIU, Xin LI

Department of Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Da JIANG, E-mail: jiangda139@163.com

### 1 临床资料

患者,男,57岁,河北省衡水市景县人,于2012年10月11日收入河北医科大学第四医院肿瘤内科诊治。入院前2月患者因受凉出现咳嗽,咳白色稀痰,伴胸闷、胸痛、气短、乏力,平卧位时症状加重。无痰中带血及咯血,无发热盗汗,无声嘶。口服感冒药及静脉输注消炎药(具体不详)后无明显缓解,就诊于景县人民医院,胸部CT检查提示:右肺中叶团块状软组织密度影,边缘欠清;右肺炎症;右侧胸腔积液(图1)。未行正规治疗,1月前就诊于河北医科大学第四医院胸外科,胸水脱落细胞学检查:找到癌细胞,考虑肺腺癌。行顺铂+吉西他滨联合化疗1周期,同时博来霉素60 mg胸腔注药,末次化疗时间为2012年9月9日。后就

诊于河北医科大学第四医院肿瘤内科,患者拒绝行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等分子靶标检测及酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)靶向治疗。根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南结合患者情况,考虑培美曲塞更具优势且副作用较小,给予培美曲塞+顺铂方案化疗1周期,末次化疗时间为2012年10月14日。化疗后患者出现1度骨髓抑制,消化道反应轻微,化疗后患者未定期返院。2012年12月20日患者出现头痛、头晕,伴呕吐,景县人民医院查头颅CT:颅内多发不规则低密度影,考虑转移,再次就诊于河北医科大学第四医院肿瘤内科,给予脱水降颅压治疗,患者同意口服吉非替尼片(印度版)靶向治疗(250 mg, 1次/日)。治疗后上述症状缓解,无皮疹等副反应,目前仍在随访中。

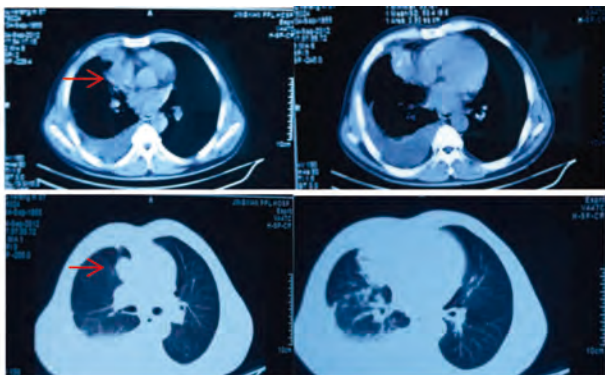


图1 景县人民医院胸部CT(2012年9月4日):右肺中叶肿块并右侧胸腔积液

Fig 1 Chest CT of King County People's Hospital (2012-09-04): right middle lobe mass and right pleural effusion

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第四医院肿瘤内科(通讯作者:姜达, E-mail: jiangda139@163.com)

既往自诉于2008年因拔牙感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV),并于衡水市疾控中心确诊为HIV阳性,此后规律口服拉米夫定(100 mg, 1次/日),齐多夫定(300 mg, 2次/日)和奈韦拉平(200 mg, 2次/日)。每3个月到疾控中心领取药品及化验相关指标。依据艾滋病诊疗指南,接受高效联合抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)的患者治疗1年以上且病情稳定,每年行2次CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数检测。衡水市疾控中心每年为此患者免费行2次CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数目及1次HIV病毒载量测定。2012年4月患者CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数为559个/mm<sup>3</sup>, HIV病毒载量为10拷贝/mL; 2012年7月CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数为402个/mm<sup>3</sup>。但患者这两次CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数目及1次HIV病毒载量测定均为发现肺癌之前数据。化疗2个疗程后在河北医科大学第四医院检查(2012年11月13日)T淋巴细胞增殖活性,检测报告:CD3阳性细

胞率38%，CD4阳性细胞率16%，CD8阳性细胞率18%，NK阳性细胞率24%，CD4/CD8为0.89，CD19阳性细胞率8%；检测结果：T细胞数量均减少，NK细胞数量减少，T4/T8比值倒置。发生脑转移后检查（2012年12月31日）T淋巴细胞增殖活性，检测报告：CD3阳性细胞率50%，CD4阳性细胞率20%，CD8阳性细胞率32%，NK阳性细胞率29%，CD4/CD8为0.63；检测结果：T细胞总量和T4细胞数量减少，T8细胞数量增高，NK细胞数量减少，T4/T8比值倒置。CD19阳性细胞率8%，B细胞数量正常。

患者吸烟40年，每日约20支，现仍未戒烟。偶少量饮酒，否认性病、冶游史，否认吸毒及输血史。无肝炎、梅毒等传染病史。28岁结婚，育2子1女，子女及配偶健康状况良好，检查均未感染HIV病毒。

## 2 讨论

HIV感染者/获得性免疫缺陷综合症（Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS）患者易患各种恶性肿瘤，其中卡波西肉瘤、恶性淋巴瘤、子宫颈癌在亚洲以外地区的HIV/AIDS人群中发生率高，称为艾滋病相关肿瘤。近年来，由于艾滋病发病率的增加，非HIV相关肿瘤（肺癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌、肝癌多见）也日益受到关注。研究<sup>[1]</sup>报道1991年-1995年和2001年-2005年，艾滋病相关肿瘤降低了3倍（34,587 vs 10,325;  $P < 0.001$ ），而非艾滋病相关肿瘤增加了约3倍（3,193 vs 10,059;  $P < 0.001$ ）。

1984年，Irwin等<sup>[2]</sup>首先在艾滋感染者中发现1例转移性非小细胞肺癌患者。2004年-2007年美国34个洲HIV携带者中，共发生2,191例非艾滋病相关肿瘤，其中肺癌454例<sup>[1]</sup>。检索发现，1980年-2007年HIV阳性合并肺癌患者共3,963例。对Brescia研究<sup>[3]</sup>、GICAT研究<sup>[4]</sup>等进行分析，显示HIV合并肺癌发病中位年龄为46.9岁，男性居多，男女比例为5-10:1<sup>[5]</sup>。还有证据<sup>[6]</sup>表明，HIV阳性患者患肺癌的年龄比未感染HIV患者提前10年以上，其中位CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数常多于200个/ $\mu\text{L}$ 。HIV阳性合并肺癌患者中非小细胞肺癌占86%-94%，以腺癌居多，约占30%-52%。而且，大约70%-90%的患者被诊断为肺癌即处于局部晚期或进展期<sup>[7]</sup>，患者中位生存时间5个月。

重度吸烟被认为是HIV阳性患者发生肺癌的主要危险因素之一<sup>[6]</sup>，即使在调整吸烟密度及强度等因素的情况下，肺癌的发生率仍是普通人群的2倍-4倍，HIV可增加吸烟的致癌作用。其它诸如HIV持续性的致癌作用；反复肺部感染；HIV引起的免疫缺陷及HIV相关免疫监视作用

降低等也使肺癌的发生机率大增。新的抗逆转录治疗药物，雷特格韦相对安慰剂组有更高的肿瘤发生风险<sup>[8]</sup>，提示抗HIV药物有一定的致癌作用。

实验研究<sup>[9]</sup>表明，HIV *tat*基因产物可增加一些原癌基因如*c-myc*、*c-fos*、*c-jun*的表达，在肺腺癌患者中还能下调肿瘤抑制基因*p53*的表达。此外，在HIV感染合并肺癌患者中，微卫星改变相比未感染HIV的肺癌患者增加了6倍<sup>[10]</sup>，HIV导致的基因不稳定增加了肺癌的发生。肺感染引起的慢性炎症也可能加强吸烟患者患肺癌机率，然而，CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数减少及HIV病毒载量增加与肺癌的发生无明显关联<sup>[11]</sup>。

此病例在河北医科大学第四医院肿瘤内科为首次发现，具有一定临床意义。鉴于我国HIV现处于高发阶段，且HIV/AIDS易并发恶性肿瘤的机会增大，因此，临床上会有越来越多的此类病例，对于HIV合并肺癌患者的治疗来说，目前尚缺少相关指南。笔者认为，在患者免疫功能状态正常及一般情况较好的情况下，应遵循非小细胞肺癌治疗的一般原则。对于早期患者，根治性手术仍作为首选。而对无局部治疗机会的患者，则选择放疗及分子靶向药物治疗等综合治疗。尽管*EGFR*突变对肺腺癌的发生有密切关系，但Chinn等<sup>[12]</sup>研究显示AIDS与*EGFR*突变联系不明显。此外，在治疗期间应注重监测免疫功能，及时调整治疗策略。

有证据表明，在未行HAART或HAART早期阶段，HIV阳性肺癌患者的生存时间明显短于未感染HIV患者。最近的研究<sup>[13]</sup>显示，在HAART期间，两组生存率无明显差异。对于合并HIV阳性的非小细胞肺癌经积极的治疗后可以获得与HIV阴性患者类似的生存期。导致这个结果可能是因为HAART治疗减少了机会性感染的机会，提高了生存状态，有助于患者接受更多的化疗。某些抗HIV药物有抑制肿瘤的作用，蛋白酶抑制剂奈非那韦能够提高对卡波西肉瘤细胞的免疫监视，通过增加内质网压力促进肿瘤细胞死亡<sup>[14]</sup>，间接或直接抑制肿瘤转移。肿瘤、宿主、HIV病毒、抗HIV药物与抗肿瘤药物之间可能存在复杂的相互关系（图2），抗HIV治疗除了抗HIV的作用，还可抑制肿瘤转移，与抗肿瘤治疗有协同作用，同时，对改善宿主免疫功能有一定程度影响。而抗肿瘤治疗除抑制肿瘤生长外，可引起免疫细胞减少，削弱患者免疫功能，利于HIV病毒复制。鉴于抗HIV药物奈非那韦在体外选择性抑制人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor-2, HER2）阳性乳腺癌细胞生长的事实<sup>[15]</sup>，有理由相信，HAART治疗同样也可能使HIV阳性肺癌患者获益。本例患者也正是在积极抗HIV治疗的同时实施综合治疗，生活质量明显提高。

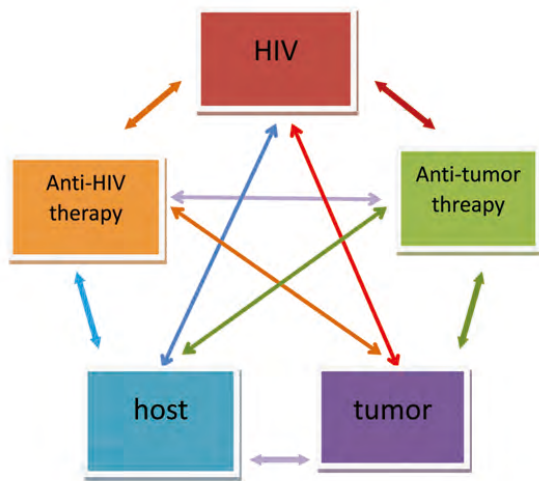


图2 肿瘤、宿主、HIV病毒、抗HIV治疗与抗肿瘤治疗之间可能存在的复杂关系  
Fig 2 Tumor, host, HIV virus, anti-HIV therapy and antitumor therapy that may exist among the complex interrelationships

抗HIV药物与化疗药物的相互作用可影响疗效<sup>[16]</sup>。研究证实, 细胞色素P450 (Cytochrome P450, CYP450)可降解依托泊苷、紫杉醇、长春新碱及盐酸厄洛替尼、吉非替尼等化疗药物, 蛋白酶抑制剂利托那韦可通过抑制CYP450进而影响化疗药物代谢, 增加化疗药物作用。当然, 药物间的相互作用是极其复杂的。有文献报道利托那韦还能将诸如紫杉醇、长春新碱等化疗药物泵出细胞外, 具有减弱化疗药物的作用。除此之外, 临床工作中也应关注抗HIV药物自身毒副作用对患者的影响。核苷类似物如齐多夫定可加重化疗患者的骨髓抑制; 齐多夫定联合拉米夫定是脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 修复链的终止者, 具有基因毒性。因此, 对抗HIV联合化疗患者, 应尽可能避免联合治疗带来的毒性相加作用, 进而使患者生活质量下降、生存期缩短。

需要指出的是, 临床并未推荐正在进行化疗的HIV阳性患者常规预防机会性感染。本例患者化疗后出现I度骨髓抑制及轻微消化道反应, 尚可耐受, 临床上并未对可能发生的感染进行预防, 考虑到患者免疫缺陷, 化疗后患者T淋巴细胞数目减少, T4/T8比值倒置, 易发生各种机会向感染。因此, 化疗过程中给予胸腺肽等免疫增强剂治疗, 化疗后给予重组人粒细胞刺激因子治疗, 同时嘱其预防感冒, 定期监测血常规等相关指标。笔者认为机会性感染及各种可能的感染始终是HIV阳性合并肺癌患者的危险因素, 甚至是致命。因此治疗期间, 应常规监测CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞计数。

参 考 文 献

1 Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-in-

ected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(9): 753-762.

2 Irwin LE, Begandy MK, Moore TM. Adenosquamous carcinoma of the lung and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*, 1984, 100(1): 158.

3 Ferraresi A, Calabresi A, Castelli F, et al. Lung cancer in HIV-infected patients: the experience in Brescia from 1999 to 2009. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(10): 753-755.

4 Martellotta F, Berretta M, Cacopardo B, et al. Clinical presentation and outcome of squamous cell carcinoma of the anus in HIV-infected patients in the HAART-era: a GICAT experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(9): 1283-1291.

5 Spano JP, Massiani MA, Bentata M, et al. Lung cancer in patients with HIV infection and review of the literature. *Med Oncol*, 2004, 21(2): 109-115.

6 Mani D, Haigentz M Jr, Aboulafia DM. Lung cancer in HIV infection. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(1): 6-13.

7 Alshafie MT, Donaldson B, Oluwole SF. Human immunodeficiency virus and lung cancer. *Br J Surg*, 1997, 84(8): 1068-1071.

8 Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 339-354.

9 El-Solh A, Kumar NM, Nair MP, et al. An RGD containing peptide from HIV-1 Tat-(65-80) modulates protooncogene expression in human bronchoalveolar carcinoma cell line, A549. *Immunol Invest*, 1997, 26(3): 351-370.

10 Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, et al. Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-positive and HIV-indeterminate subjects. *JAMA*, 1998, 279(19): 1554-1559.

11 Engels EA, Brock MV, Chen J, et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol*, 2006, 24(9): 1383-1388.

12 Chinn LW, Tang M, Kessing BD, et al. Genetic associations of variants in genes encoding HIV-dependency factors required for HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2010, 202(12): 1836-1845.

13 Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer*, 2003, 89(3): 457-459.

14 Sgadari C, Monini P, Barillari G, et al. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol*, 2003, 4(9): 537-547.

15 Shim JS, Rao R, Beebe K, et al. Selective inhibition of HER2-positive breast cancer cells by the HIV protease inhibitor nelfinavir. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(20): 1576-1590.

16 Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for druginteractions. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 40(6): 523-530.

(收稿: 2012-11-26 修回: 2013-02-03)

(本文编辑 孙丹)