

## Michał Zieliński<sup>1</sup>, Piotr Sitek<sup>2</sup>, Dariusz Ziara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Oddział Pulmonologiczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. Stanisława Szyszko w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Samoistne włóknienie płuc współistniejące z rakiem płuc — przegląd piśmiennictwa

**Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną:** Zieliński M, Sitek P, Ziara D. Idiopathic pulmonary fibrosis coexisting with lung cancer. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 319–326, doi: 10.5603/ARM.a2018.0052

### Streszczenie

Samoistne włóknienie płuc (IPF) jest śródmiąższową chorobą płuc o złym rokowaniu. Choć mechanizmy prowadzące do powstania choroby nie zostały do końca wyjaśnione, wiąże się ona z rozwojem raka płuc, co dodatkowo pogarsza rokowanie. Liczne prace donoszą o współistnieniu IPF i raka płuc u 9,8%, a nawet 50% pacjentów, w zależności od czasu trwania obserwacji. Choć sformułowano wytyczne dotyczące leczenia raka płuc dla populacji ogólnej, brakuje powszechnie przyjętych zaleceń dla grupy chorych na IPF. Tymczasem różne zabiegi onkologiczne mogą prowadzić do nagłych zaostrzeń IPF (*acute exacerbation of IPF*). Autorzy podjęli próbę dokonania przeglądu dostępnych danych na temat raka płuc u chorych, u których wcześniej rozpoznano IPF.

**Słowa kluczowe:** samoistne włóknienie płuc, rak płuca, śródmiąższowe zapalenie płuc

### Wstęp

Samoistne włóknienie płuc jest najczęściej obserwowaną postacią idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc, lecz podobnie jak inne choroby śródmiąższowe, często bywa nierozpoznane [1–3]. W badaniu radiologicznym i histopatologicznym stwierdza się cechy zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*). Samoistne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) najczęściej występuje wśród starszych mężczyzn, którzy palą lub palili w przeszłości papierosy. Przewlekły i postępujący charakter choroby decyduje o niskim wskaźniku przeżycia. Liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest ograniczona, ponadto dostępne leki spowalniają jedynie progresję choroby.

Pierwsze powszechnie zaakceptowane kryteria diagnostyczne IPF zostały opublikowane

w 2000 roku na podstawie konsensusu osiągniętego przez ATS (*American Thoracic Society*) i ERS (*European Respiratory Society*) [4]. Aktualizacja kryteriów uwzględniająca bieżący stan wiedzy została opublikowana w 2011 i 2018 roku [5, 6]. Nieco wcześniej w tym samym roku Towarzystwo Fleischnera (*Fleischner Society*) przedstawiło własną propozycję zmiany rekomendacji [7]. Brak międzynarodowego konsensusu dotyczącego zasad rozpoznawania IPF przed opublikowaniem wymienionych wytycznych utrudnia porównanie nowych danych pochodzącymi sprzed publikacji tych dokumentów.

Według dostępnych danych IPF wiąże się z wysokim ryzykiem zachorowania na raka płuc, co z kolei prowadzi do pogorszenia rokowania odnośnie do przeżycia [6]. Co więcej, byli palacze, u których rozpoznano współistniejącą rozedmę płuc (CPFE, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*) są zagrożeni jeszcze większym ryzy-

kiem rozwoju raka [8]. Choć udowodniono, że IPF ma związek z rozwojem raka, dostępne dane nie pozwalają na sformułowanie powszechnie akceptowalnych reguł postępowania diagnostycznego i leczenia pacjentów chorych na IPF i raka płuca.

### Związek patogenetyczny

Mimo że IPF ma związek z rozwojem raka płuc, mechanizmy łączące obie choroby nie są do końca poznane.

Pod względem histologicznym cechą charakterystyczną UIP są ogniska fibroblastyczne (*fibroblastic foci*). Wzorzec proliferacji i „inwazji” prawidłowej tkanki płuc nasuwa skojarzenia z proliferującym nowotworem. Komórki tworzące ogniska fibroblastyczne są jednak pozbawione cechy monoklonalności typowej dla komórek przednowotworowych, a do pewnego stopnia również nowotworowych, a także zdolności do tworzenia przerzutów [9].

Sugerowane podobieństwa na poziomie molekularnym obejmują mutacje genów supresji nowotworu, takich jak p53 [10, 11] lub genu kodującego białko triady histydynowej (FHIT, *fragile histidine triad gene*) [12], hipermetylację promotora regionu Thy-1 [13], zmiany ekspresji microRNA podczas procesu transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*) [14], prowadzące do nieprawidłowości na poziomie komórkowym i interakcji międzykomórkowych. Podobieństwo zmian obserwowane na poziomach molekularnym, komórkowym i histologicznym prowadzące do niekontrolowanej proliferacji i inwazji tkanki usprawiedliwiają postrzeganie IPF przez niektórych autorów jako choroby rozrostowej płuc, co mogłoby tłumaczyć związek z rozwojem raka płuc [15].

Według hipotez próbujących wyjaśnić patogenetyczny związek między IPF a rakiem proponuje się wspólny czynnik lub kofaktor biorący udział w rozwoju obu chorób. Za jeden z możliwych wspólnych elementów uważa się dym papierosowy, ponieważ znaczna część pacjentów z rozpoznaniem IPF to osoby palące tytoń [16, 17]. Przypuszcza się, że chociaż dym papierosowy może prowadzić do rozwoju włóknienia płuc, które istotnie różni się od spotykanego u chorych na IPF, trwała reakcja zapalna w tkance płucnej spowodowana dymem tytoniowym może zwiększać odpowiedź na inne, bezpośrednie czynniki sprawcze prowadzące do rozwoju tej choroby [18, 19]. Opublikowano cztery badania oparte na serii przypadków, w których analizowano związek

między ekspozycją zawodową a IPF. W badaniu obejmującym 40 przypadków kryptogennego włókniejącego zapalenia pęcherzyków płucnych (CFA, *cryptogenic fibrosing alveolitis*) wykazano istotny związek między rozwojem choroby a ekspozycją zawodową na pyły organiczne i nieorganiczne, nie udowodniono jednak zależności między rozwojem choroby a paleniem tytoniu [20]. Z kolei badanie obejmujące większą grupę badanych — 248 chorych na IPF rozpoznane na podstawie badań radiologicznych i patologicznych, wykazało iloraz szans równy 1,6 (95% CI 1,1–2,4) dla pacjentów, którzy palili papierosy aktualnie lub w przeszłości. Ryzyko wzrastało nawet bardziej, gdy brano pod uwagę tylko byłych palaczy lub całkowity okres narażenia na dym tytoniowy powyżej 20 paczkolet [18]. Wyniki innego badania obejmującego grupę o podobnej wielkości były porównywalne — iloraz szans wynosił 1,57 (95% CI 1,01–2,43), jednak nie udowodniono wzrostu ryzyka zachorowania wraz ze wzrostem liczby paczkolet [21]. Czwarte badanie analizowało czynniki ryzyka zachorowania na IPF u 86 pacjentów. Odnotowano wskaźnik ryzyka dla palenia tytoniu równy 2,9 [22]. Dlatego wydaje się, że dane pochodzące z dostępnych badań podtrzymują tezę o istnieniu związku między rozwojem IPF a paleniem tytoniu, co może stanowić wspólny element patogenetyczny, prowadzący do rozwoju raka.

### Epidemiologia

Kilka badań opublikowanych przed opublikowaniem przez ERS/ATS pierwszego zgodnego stanowiska analizowało zależność między IPF a rakiem płuc. W pracy opisującej serię przypadków z jednego z ośrodków z Londynu, raka płuc rozpoznano u 9,8% osób chorych na IPF (wówczas nazywane kryptogennym włókniejącym zapaleniem pęcherzyków płucnych, CFA). W przypadku pacjentów obserwowanych do momentu zgonu, odsetek ten wzrastał do 12,9% [23]. W innych seriach przypadków z Wielkiej Brytanii, analizowano ryzyko rozwoju raka płuca u chorych na IPF, po dostosowaniu pod względem wielkości narażenia na dym tytoniowy. Autorzy tego badania podają wskaźnik ryzyka 7,31 dla rozwoju raka płuca u chorych na IPF, po uwzględnieniu wpływu palenia papierosów [24].

W dwóch badaniach japońskich analizowano częstość występowania raka płuc u osób z rozpoznaniem w badaniu histopatologicznym na podstawie materiału pobranego pośmiertnie wzorcem UIP. W pierwszej analizie udokumen-

towano obecność raka płuc u 48,2% pacjentów chorych na UIP w porównaniu z 9,1% wśród populacji w tym samym wieku bez cech UIP w badaniu histopatologicznym [25]. W drugim badaniu częstość występowania raka płuc wynosiła 45,7%. Metaplasja płaskonabłonkowa w materiale pobranym od pacjentów zarówno z rakiem płuc, jak i UIP występowała częściej niż w grupie chorych na UIP, u których nie stwierdzono zmian nowotworowych [26]. Jednak wzorzec UIP w preparatach histopatologicznych może być obecny w końcowym stadium różnych chorób śródmiąższowych lub innych procesów zapalnych, na przykład w chorobach tkanki łącznej, popromiennym zapaleniu płuc lub może być niepożądanym skutkiem działania wielu leków. Na podstawie samego badania histopatologicznego, bez uwzględnienia innych danych z obserwacji klinicznych, nie można rozpoznać IPF. Dlatego analizy oparte na badaniach pośmiertnych wykazują tendencję do zawyżania szacowanej częstości występowania IPF, a w konsekwencji również możliwego związku z rozwojem raka.

Badanie oparte na analizie danych z kart zgonów, w których uwzględniono zarówno raka płuc, jak i włóknienie płuc, ujawniło jednak inne wyniki. Przeprowadzono dwie takie analizy — jedną w Stanach Zjednoczonych, obejmującą okres 1979–1991, natomiast druga opierała się na danych pochodzących z Anglii i Walii z lat 1985–1986. Rezultaty obu badań nie wykazały żadnych związków między IPF a rakiem płuc. Zastosowana metodologia oceny współistnienia obu chorób była krytykowana, ponieważ włóknienie płuc rzadko jest wymieniane w aktach zgonu, gdy istnieje wiele przyczyn zgonu. Dodatkowo, definicja włóknienia płuc w tych badaniach była inaczej rozumiana niż w obecnie stosowanych kryteriach diagnostycznych [27–29].

Większość badań dotyczących epidemiologii raka płuc w IPF ma charakter retrospektywny, a odnotowana zapadalność nie pozwala na prospektywne śledzenie zmian zapadalności w czasie. Japońskie retrospektywne badanie kohortowe zostało zaprojektowane w taki sposób, aby obliczyć skumulowaną częstość występowania. Samoistne włóknienie płuc było diagnozowane zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez *American Thoracic Society* i *European Respiratory Society*. Skumulowana częstość występowania raka płuc wzrosła 3,3% w pierwszym roku obserwacji i wzrosła do 54,7% w dziesiątym roku obserwacji, mediana czasu do rozpoznania raka wynosiła 120 miesięcy od diagnozy IPF [30]. Z kolei w innym badaniu japońscy autorzy odno-

towali rozwój raka płuc 12,2% i 23,3% chorych na IPF, odpowiednio po 5 i 10 latach. W badanej grupie nie zastosowano jednak rutynowych badań przesiewowych w kierunku raka płuc, co może być przyczyną niezgodności z innymi danymi pochodzącymi z obserwacji dotyczących populacji japońskiej [8]. Podobne badanie przeprowadzono we Włoszech. Wszystkie rozpoznania raka płuc miały w nim charakter incydentalny. Skumulowana częstość występowania raka płuc u chorych na IPF wynosiła po roku i 3 latach odpowiednio 41% i 82% [31]. Natomiast w badaniu przeprowadzonym w Chinach, w którym zastosowano kryteria diagnostyczne dla IPF opracowane przez ATS/ERS, udokumentowano w badanej populacji zachorowalność na raka płuc na poziomie 17,16%. W 95,65% przypadków rak został rozpoznany równolegle z IPF. Jako przyczynę takiego stanu rzeczy autorzy sugerowali uwarunkowania kulturowe, zgodnie z którymi normą jest późne zgłaszanie się do lekarza [32]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym w Południowej Korei, w którym częstość występowania raka płuc u pacjentów chorych na IPF wynosiła 6,8%. Spośród 89 osób chorych na IPF, rak płuc i IPF zostały rozpoznane równocześnie u 78,1% pacjentów [33].

Rozedma płuc występuje często u osób chorych na IPF, ponieważ obie choroby mają wspólne czynniki ryzyka. W latach 90. XX wieku opisano zjawisko współwystępowania obu jednostek chorobowych i zaproponowano skrót CPFE [34]. Oba schorzenia stanowią czynnik ryzyka rozwoju raka płuc. Autorzy badania południowokoreańskiego zaobserwowali, że u pacjentów chorych na CPFE ryzyko zachorowania na raka płuc było wyższe niż u chorych tylko na rozedmę płuc. Ryzyko to było zbliżone do ryzyka dla osób z rozpoznaniem samego IPF [35].

Jedną z możliwych metod leczenia IPF jest przeszczepienie płuc. Zastosowana po przeszczepieniu terapia immunosupresyjna przyczynia się do wzrostu występowania guzów litych u biorców przeszczepu. W większości przypadków rak płuca rozwija się w nieprzeszczepionym płucu. Chociaż przed zabiegiem wykonuje się badania w kierunku występowania chorób nowotworowych, zdarzają się przypadki, że rak zostaje wykryty w usuniętym płucu [36]. W populacji ogólnej biorców przeszczepów płuc i innych narządów miąższowych częściej był rozpoznawany rak oskrzeli [37]. U chorych na włóknienie płuc po przeszczepieniu jednego płuca, częstość rozwoju raka w przeszczepionym płucu równała się 4% i była wyższa niż w grupie osób chorych na rozedmę płuc (2%) [38].

Kolejną opcją terapeutyczną w IPF są leki antyfibrotyczne. W badaniu japońskim porównano wyniki pacjentów otrzymujących pirfenidon (jeden z dwóch dostępnych leków antyfibrotycznych) z chorymi, którzy nie przyjmowali tego leku. Pirfenidon istotnie obniżał ryzyko rozwoju raka płuc (2,1% w grupie leczonej w stosunku do 22% w grupie nieleczonej), jednak nie wpłynął na wskaźnik przeżycia [39]. Przeciwnowotworowe działanie pirfenidonu można wyjaśnić wywoływaniem przez lek apoptozy fibroblastów związanych z nowotworem, co wykazano zarówno w modelach *in vitro*, jak i mysich modelach *in vivo* [40].

Biorąc pod uwagę ryzyko rozwoju raka płuc u chorych na IPF, należy uwzględnić różne zdarzenia niepożądane. Samoistne włóknienie płuc zasadniczo wiąże się ze złym rokowaniem. Z tego powodu chory może umrzeć z innych przyczyn, zanim nowotwór zostanie rozpoznany. Japońscy naukowcy wykazali w pracy na temat zapadalności na raka płuc wśród chorych na IPF, że chorzy na IPF i raka płuc byli młodszy, a czynność ich płuc była lepsza niż u osób w grupie bez raka [8]. Podobne obserwacje odnotowali autorzy wcześniej wymienionego badania dotyczącego pirfenidonu — wyższa wartość pojemności życiowej (VC, *vital capacity*,) tutaj także wiązała się z większym ryzykiem rozwoju raka płuc [40]. Dlatego złe czynniki prognostyczne mogą zmniejszyć szansę diagnozy raka płuc z powodu krótszego czasu przeżycia.

### Histopatologia

Wyniki badań autopsyjnych wskazują, że głównym miejscem rozwoju raka płuca są obwodowe części płuc, na pograniczu obszarów włóknienia i obszarów nieobjętych włóknieniem. Fakt ten nasuwa sugestię, że remodeling jest procesem związanym z rozwojem raka płuc [25]. W innym badaniu pośmiertnym także potwierdzono, że części obwodowe płuca stanowią główną lokalizację raka. Wymienione wcześniej pogranicze włóknienia i obszarów nieobjętych włóknieniem, jak również obszary „plastra miodu” wykazują topograficzny związek z rozwojem raka [26]. Podobnie analizy opierające się na badaniach radiologicznych wskazują na peryferyjną lokalizację raka płuc, w najbliższym sąsiedztwie obszarów objętych zmianami o typie zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) [16, 33, 41]. Zajęcie płatów dolnych występuje znacznie częściej w procesach nowotworowych związanych z IPF niż u osób niechorujących na IPF [42].

Zdaniem większości badaczy przeważającym typem histologicznym raka płuc w IPF jest rak płaskonabłonkowy [30, 16, 42, 43]. Chińscy autorzy za najczęściej występujący typ raka uznali raka gruczołowego [32]. Badanie płuc po resekcji chirurgicznej wykazało podobną częstość występowania raka płaskokomórkowego i gruczolakoraka. Chociaż z oczywistych powodów badana grupa obejmowała jedynie pacjentów chorych na raka płuc w stopniu zaawansowania do IIIA włącznie [44].

Autorzy japońscy i koreańscy w swojej pracy przedstawiają serię chorych na IPF odnotowali rozkład podtypów raka płuc podobny do tego, jaki zaobserwowano w populacji ogólnej chorych na raka płuc w Japonii [43, 44]. Natomiast w badaniu francuskim z 2017 roku porównano dwie grupy pacjentów chorych na raka, który rozwinął się w płucu dotkniętym włóknieniem — w jednej grupie pacjenci chorowali na IPF, zaś w drugiej włóknienie było spowodowane innymi przyczynami. Porównanie obu grup w tej serii przypadków ujawniło, że częstość występowania typów histologicznych w grupie bez IPF jest podobna, jak w populacji ogólnej. Rak płaskonabłonkowy przeważał w grupie z IPF, a rozkład podtypów w tej grupie był inny niż we wcześniej cytowanych badaniach japońskich [16].

Większość dostępnej literatury skupia się głównie na histologii i umiejscowieniu raka związanego z IPF; dlatego dane dotyczące charakterystyki immunohistologicznej i molekularnej są ubogie. Według niektórych hipotez rak w przebiegu IPF wywodzi się z patologicznie rozrastającego się nabłonka oskrzeli w miejscach z obecnym „plastrem miodu”, co może wpływać na ekspresję markerów immunohistochemicznych. W jednym z badań porównano ekspresję markerów immunohistochemicznych gruczolakoraka w populacji ogólnej oraz w grupie osób chorych na IPF. Gruczolakorak związany z IPF nie przejawiał ekspresji tarczycowego czynnika transkrypcyjnego TTF-1 (*thyroid transcription factor*), markera napsin-A i białka surfaktantu A, które były charakterystyczne dla gruczolakoraka w grupie kontrolnej, niezwiązanej z IPF. Ekspresja genu *MUC5AC* (marker komórki kubkowej) była istotnie częściej spotykana w gruczolakorakach związanych z IPF. Wyniki ujawniają uderzające różnice we wzorcu immunohistochemicznym w próbkach gruczolakoraka pobranych od chorych na IPF [41]. Dane na temat mutacji genetycznych raka w IPF dotyczyły głównie gruczolakoraków. Autorzy prac zwracają uwagę na sporadyczne występowanie mutacji genu *EGFR* (*epidermal growth*

*factor receptor*, receptor naskórkowego czynnika wzrostu) [45, 46]. Częstość występowania mutacji genu *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*, kinaza anaplastycznego chłoniaka) jest taka sama, jak w populacji ogólnej [46]. Dane na temat mutacji genu *KRAS* nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Dostępne wyniki wykazują albo częste występowanie mutacji, albo brak różnic w porównaniu z gruczolakorakami niezwiązanymi z IPF [45, 46].

### Diagnostyka, możliwe opcje badań przesiewowych

Chociaż rak płuc dodatkowo pogarsza i tak zły wskaźnik przeżycia chorych na IPF, brakuje oficjalnych wytycznych sformułowanych przez międzynarodowe organizacje odnośnie do badań przesiewowych w kierunku raka płuc w grupie chorych na IPF [5, 47]. Zalecenia opracowane dla populacji ogólnej nie zawsze mogą być bezpiecznie stosowane u chorych na IPF. Interwencja chirurgiczna, taka jak otwarta biopsja płuca, może na przykład wywołać zaostrzenie IPF [48]. Jako podstawowe badanie przesiewowe zespół naukowców z Grecji zaproponował wykonywanie raz w roku badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*). Z kolei guzki mniejsze niż 8 mm powinny ich zdaniem być kontrolowane co 3–6 miesięcy. Istotne powiększenie średnicy guza lub wyjściowa średnica powyżej 8 mm powinno być wskazaniem do badania PET-CT (*positron emission tomography-CT*, emisyjna tomografia pozytronowa). W przypadku wyników sugerujących obecność procesu nowotworowego należy wykonać możliwie najmniej inwazyjną biopsję [47]. W wytycznych dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka płuc wydanych w 2012 roku przez *National Comprehensive Cancer Network* włóknienie płuc jest uważane za dodatkowy czynnik ryzyka. Dodatkowy czynnik ryzyka u pacjentów starszych niż 50 lat wraz z wywiadem palenia papierosów powyżej 20 paczolat usprawiedliwiają wykonanie niskodawkowej tomografii komputerowej. Jeśli guzki w płucach nie zostaną wykryte, przez 3 lata zaleca się wykonywanie raz do roku badania CT. W przypadku wykrycia guzków, dalsze postępowanie nie różni się od zaleceń stosowanych w populacji ogólnej [49].

### Opcje terapeutyczne

Najczęstsze metody terapeutyczne stosowane w leczeniu raka płuc w populacji ogólnej

obejmują zabieg chirurgiczny, chemioterapię i radioterapię. Obecnie coraz większe znaczenie zyskują terapia celowana oraz immunoterapia. Jednak konwencjonalne strategie leczenia mogą się okazać trudne w przypadku chorych na IPF, ponieważ pacjenci ci z powodu swojej choroby od początku mają niskie parametry czynności płuc, ponadto istnieje prawdopodobieństwo wywołania nagłego zaostrzenia IPF, które cechuje się wysoką śmiertelnością.

Japońscy naukowcy badali efekty lobektomii i częściowej resekcji płuca bez wycięcia węzła chłonnego u chorych na raka płuc i IPF lub CPFE. U 20% pacjentów chorych na IPF i u 38% osób z CPFE leczenie chirurgiczne wiązało się z powikłaniami sercowo-płucnymi. Nagłe zaostrzenie rozpoznano u 6% osób i w większości przypadków było przyczyną śmierci. U więcej niż połowy leczonych osób z obu grup w ciągu 5 lat nastąpił nawrót choroby [50]. Szerszy zakres zabiegów chirurgicznych był przedmiotem badań naukowców z Korei. Analizowali oni zabiegi mniej inwazyjne, jak na przykład resekcję klinową, segmentektomię oraz resekcje szersze aż do usunięcia płuca. Zabiegi o mniejszym zakresie (*sublobar procedures*) wiązały się ze statystycznie nieistotnym niższym wskaźnikiem umieralności szpitalnej. Resekcje mniejsze (*sublobar resections*) łączyły się z rzadszymi powikłaniami w układzie oddechowym, jednak wskaźnik miejscowej wznowy wynosił aż 20%. Ponieważ ogólne przeżycie między grupami nie różniło się, autorzy doszli do wniosku, że resekcja o zasięgu mniejszym niż płat mogłaby stać się kolejną opcją terapeutyczną dla chorych na IPF [44]. Nawet u pacjentów w stadium IA choroby, szansa wystąpienia nagłego zaostrzenia podczas leczenia chirurgicznego wynosi 10,7%, a to stanowi połowę przypadków śmiertelnych związanych z niewydolnością oddechową [51]. Jak wynika z powyższych danych, nagłe zaostrzenie IPF stanowi istotny czynnik ograniczający skuteczność leczenia chirurgicznego. Chociaż nagłe zaostrzenie choroby zazwyczaj kończy się zgonem, brakuje ustalonego schematu leczenia lub stosowania środków prewencyjnych [48, 51]. Z tego powodu badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w Japonii analizowało działanie pirfenidonu w okresie okołoperacyjnym jako środka zapobiegającego nagłemu zaostrzeniu po resekcji. W ramach przygotowania do zabiegu pirfenidon był podawany co najmniej przez 2 tygodnie w dawce 1200 mg/dobę, następnie przyjmowanie leku było kontynuowane co najmniej do 30. dnia po operacji, a dawka, w miarę możliwości była zwiększana do 1800 mg/dobę. Wyniki potwier-

dziły bezpieczeństwo podawania pirfenidonu w okresie okołooperacyjnym oraz, w porównaniu z osobami z historycznej grupy kontrolnej, mniejsze szanse wystąpienia nagłego zaostrzenia podczas przyjmowania pirfenidonu [52]. Ponieważ istnieje potrzeba dalszych badań porównujących inne leki, nadal znaczenie mają kryteria selekcji do zabiegu chirurgicznego. Udowodniono, że niska wartość %FVC (*forced vital capacity*, nasilona pojemność życiowa) przed operacją zwiększa szanse wystąpienia nagłego zaostrzenia po operacji [53]. Podobny związek stwierdzono dla niższej pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla skorygowanej dla objętości pęcherzykowej oraz dla złożonego wskaźnika fizjologicznego (*composite physiological index*) (wartość określająca ilościowo ciężkość IPF na podstawie FVC, FEV<sub>1</sub> i pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla) [54].

W zaawansowanym raku płuc niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego lub u chorych, u których po operacji nastąpił nawrót choroby, chemioterapia jest jedną z możliwych opcji leczniczych. Podobnie jak w przypadku pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, u chorych na IPF leczonych chemioterapią istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia nagłego zaostrzenia. Nadal toczą się dyskusje odnośnie do zalecanych dawek chemioterapii, a niewielkie grupy chorych na IPF z różnych badań kohortowych nie sprzyjają uzyskaniu przekonujących danych. W badaniu przeprowadzonym wśród populacji japońskiej chorych na samoistne śródmiąższowe zapalenie płuc (w tym IPF) oceniano bezpieczeństwo i skuteczność terapii złożonej z karboplatyny (AUC 5) i paklitakselu (100 mg/m<sup>2</sup>) w leczeniu raka niedrobnokomórkowego. U jednego na sześciu pacjentów z rozpoznaniem IPF biorących udział w badaniu, z powodu chemioterapii wystąpiło nagłe zaostrzenie choroby, które było przyczyną zgonu. Inne toksyczności stopnia 3 lub 4 obejmowały neutropenię, nadwrażliwość i zawał mózgu. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie sięgał 61%, przy medianie przeżycia wynoszącej 10,6 miesiąca [55]. Inne badanie analizowało wpływ terapii, w skład której wchodziły karboplatyna, paklitaksel, docetaksel i winorelbina. Całkowity odsetek odpowiedzi okazał się podobny do wyniku uzyskanego w populacji ogólnej, jednak odsetek nagłych zaostrzeń sięgał 43% [56]. Częściowym wyjaśnieniem mogą być wyniki innego badania, którego wynik wykazał statystycznie istotny związek między włączeniem do chemioterapii docetakselu a prawdopodobieństwem

nagłego zaostrzenia. Takiego efektu nie wywoływały inne leki włączone do terapii, jak pemetreksed, paklitaksel i nab-paklitaksel [57].

Spośród dwóch leków stosowanych w leczeniu farmakologicznym IPF, w ramach leczenia drugiego rzutu gruczolakoraka używany jest nintedanib w połączeniu z docetaksellem. Wykazano, że taki schemat leczenia znacznie przedłuża całkowite przeżycie [58]. Wspomniane wcześniej uwagi dotyczące toksyczności docetakselu u chorych na IPF mogą jednak ograniczać stosowanie takiego zestawu leków u pacjentów chorych na IPF.

Rak drobnokomórkowy płuca rzadko jest rozpoznawany u chorych na IPF. Istnieją doniesienia, że standardowy schemat leczenia pochodną platyny i etopozydu wywołuje „gwałtowne pogorszenie” (które może obejmować nagłe zaostrzenie) u 36,4% pacjentów. Inni autorzy zaobserwowali, że prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia po leczeniu karboplatyną i etopozydem wynosiło 12,5%. Całkowity odsetek odpowiedzi na lek sięgał 63–88% [59, 60]. Na podstawie tych wyników chorzy na IPF i drobnokomórkowego raka płuc mogą odnieść korzyści ze stosowania standardowej chemioterapii, jednak nie można zapominać o możliwości wystąpienia nagłego zaostrzenia.

Podobnie istnieje zagrożenie wystąpienia nagłych zaostrzeń oraz popromiennego zapalenia płuc z powodu radioterapii. Jednak w przeciwieństwie do chemioterapii i zabiegów chirurgicznych, na temat stosowania radioterapii u chorych na IPF opracowano oficjalne oświadczenie. Zostało ono opublikowane przez czeskie towarzystwa *Czech Pneumological and Physiological Society* oraz *Czech Society for Radiation Oncology, Biology and Physics* w 2017 roku i jest dostępne w języku czeskim. W przypadku chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc, którzy mogliby być leczeni metodą radykalną, sugeruje się rozważenie zastosowania radioterapii stereotaktycznej. U leczonych pacjentów należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo rozwoju zapalenia płuc, które wynosi 5,3% (po okresie od naświetlania o medianie równej miesiąca). U chorych z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc i wszystkich chorych na drobnokomórkowego raka płuc, przed naświetlaniem zaleca się chemioterapię paliatywną. Wobec chorych wymagających opieki paliatywnej należy zachować szczególną rozwagę z powodu możliwego uszkodzenia płuc i w konsekwencji, obniżenia jakości życia. W bardzo rzadkich przypadkach można zastosować radioterapię zewnętrzną ukierunkowaną, na przykład

na oskrzela główne lub brachyterapię [61]. Wpływ terapii protonowej na chorych na samoistne włóknienie płuc badano oddzielnie. Przeanalizowano dane 16 chorych na IPF i pierwotnego raka płuc lub z przerzutami raka płuc. U 19,8% pacjentów po otrzymaniu 80 Gy odpowiedniej dawki biologicznej terapii protonowej wystąpiło zapalenie płuc od 3. do 5. stopnia. Równocześnie zapalenie płuc od 4. do 5. stopnia rozwinęło się zaledwie u 6,3% osób niepoddanych terapii protonowej. Wartość ta jest istotnie niższa w porównaniu z danymi pochodzącymi z innych dostępnych badań, które donosiły o wystąpieniu zapalenia płuc o takiej ciężkości u 19 do 53,8% pacjentów [62]. Chociaż analiza dotyczyła małej grupy i opierała się na doświadczeniu jednego ośrodka, otrzymane wyniki sugerują, że w przypadku osób chorych na IPF terapia protonowa jest względnie bezpiecznym zabiegiem.

Ostatnio coraz większe znaczenie w leczeniu raka niedrobnokomórkowego przypisuje się inhibitorom kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI, *epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors*). Ponieważ mutacje genu *EGFR* u chorych na IPF zachodzą rzadko, dostępne dane na temat ich przydatności są nieliczne i oparte na pojedynczych przypadkach. Istnieją doniesienia o gwałtownym pogorszeniu stanu zdrowia pacjentów otrzymujących inhibitory EGFR-TKI. Chociaż nie zostało to potwierdzone pewnymi dowodami, powinny one być stosowane z ostrożnością [56].

### Rokowanie, przeżycie

Samo IPF stanowi już czynnik ryzyka złego rokowania. Według różnych autorów, okres przeżycia po rozpoznaniu IPF wynosi od 2,5 roku do 5 lat, w zależności od badanej grupy [4, 6]. Rak płuc także wiąże się z krótkim czasem przeżycia. Według dostępnych danych wskaźnik 5-letniego przeżycia, niezależnie od stadium choroby, dotyczy 16,7% chorych [63].

Samoistne włóknienie płuc jest rzadką chorobą, dlatego wadą wszystkich badań dotyczących raka płuc u chorych na IPF jest niewielka liczebność badanych grup. Jedną z większych grup, liczącą 632 chorych na IPF, została zebrana w badaniu kohortowym przeprowadzonym przez zespół Eisuke Kato. Rak płuc rozwinął się u 70 osób. W przypadku, gdy pacjenci chorowali na raka już w momencie rozpoznania IPF, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w okresie pięcioletnim wyniosła 93%. Dla porównania, w grupie chorych na raka płuc rozpoznanego do-

piero w trakcie kontynuacji leczenia śmiertelność w okresie 5 lat wynosiła 47%, zaś w grupie bez raka płuc — 40% [9]. Podobne wyniki uzyskali koreańscy naukowcy, którzy analizowali 70 pacjentów chorych zarówno na IPF, jak i raka płuc. Odnotowany 5-letni wskaźnik przeżycia wynosił 37,5% wśród chorych na raka w porównaniu z 72,5% [64]. Chińscy naukowcy wykazali znacznie krótszą medianę przeżycia wynoszącą 6,9 miesiąca u chorych zarówno na raka płuc, jak i IPF, w porównaniu z 36,2 miesiąca dla chorych tylko na IPF [32]. Z kolei naukowcy z Włoch odnotowali medianę przeżycia wynoszącą 38,7 miesiąca, zaś 63,9 miesiąca, gdy rak nie był rozpoznany [31].

### Wnioski

Samoistne włóknienie płuc jest chorobą o niskim wskaźniku przeżycia, dodatkowo obniżonym z powodu ryzyka rozwoju raka płuc, które jest wyższe niż w populacji ogólnej. Chociaż postawiono wiele hipotez łączących obie choroby, żadna nie zdobyła powszechnego uznania. Mimo że rak płuc bardzo negatywnie wpływa na przeżycie chorych na IPF, badania przesiewowe w populacji ogólnej są stosowane w ograniczonym zakresie z powodu wysokiego ryzyka powikłań, jakie dla pacjentów chorych na IPF stanowią zabiegi diagnostyczne. Lista możliwych opcji terapeutycznych jest krótka i nieoparta danymi pochodzącymi z obszernych badań. Dostępne onkologiczne metody leczenia mogą prowadzić do nagłego zaostrzenia IPF, które wiąże się z dużym ryzykiem zgonu. Dlatego konieczne są dalsze badania, które zajęłyby się poszukiwaniem bardziej skutecznych metod przesiewowych i reguł postępowania w zakresie diagnostyki.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

1. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 2017; 50(2), doi: [10.1183/13993003.02419-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02419-2016), indexed in Pubmed: [28775045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775045/).
2. Lee HE, Myong JP, Kim HR, et al. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20(7): 978–984, doi: [10.5588/ijtld.16.0003](https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0003), indexed in Pubmed: [27287654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287654/).
3. Raghu G, Chen SY, Hou Q, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur Respir J.* 2016; 48(1): 179–186, doi: [10.1183/13993003.01653-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01653-2015), indexed in Pubmed: [27126689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126689/).
4. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2000; 161(2): 646–664, doi: [10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00](https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00).

5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6): 788–824, doi: [10.1164/rccm.2009-040GL](https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL), indexed in Pubmed: [21471066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471066/).
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(5): e44–e68, doi: [10.1164/rccm.201807-1255ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST), indexed in Pubmed: [30168753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168753/).
7. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(2): 138–153, doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2), indexed in Pubmed: [29154106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154106/).
8. Kato E, Takayanagi N, Takaku Y, et al. Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018; 4(1), doi: [10.1183/23120541.00111-2016](https://doi.org/10.1183/23120541.00111-2016), indexed in Pubmed: [29410958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410958/).
9. Teixeira MR, Heim S. Cytogenetic analysis of tumor clonality. *Adv Cancer Res.* 2011; 112: 127–149, doi: [10.1016/B978-0-12-387688-1.00005-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387688-1.00005-3), indexed in Pubmed: [21925303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21925303/).
10. Cool CD, Groshong SD, Rai PR, et al. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(6): 654–658, doi: [10.1164/rccm.200602-205OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200602-205OC), indexed in Pubmed: [16799077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16799077/).
11. Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, et al. P21Waf1/Cip1/Sd1 and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(2 Pt 1): 477–483, doi: [10.1164/ajrccm.154.2.8756825](https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756825), indexed in Pubmed: [8756825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8756825/).
12. Uematsu K, Yoshimura A, Gemma A, et al. Aberrations in the fragile histidine triad (FHIT) gene in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cancer Res.* 2001; 61(23): 8527–8533, indexed in Pubmed: [11731438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731438/).
13. Sanders Y, Pardo A, Selman M, et al. Thy-1 Promoter Hypermethylation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2008; 39(5): 610–618, doi: [10.1165/rcmb.2007-0322oc](https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0322oc).
14. Liang H, Gu Y, Li T, et al. Integrated analyses identify the involvement of microRNA-26a in epithelial-mesenchymal transition during idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1238, doi: [10.1038/cddis.2014.207](https://doi.org/10.1038/cddis.2014.207), indexed in Pubmed: [24853416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853416/).
15. Bamberg A, Redente EF, Groshong SD, et al. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(6): 654–658, doi: [10.1164/rccm.200602-205OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200602-205OC), indexed in Pubmed: [16799077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16799077/).
16. Guyard A, Danel C, Théou-Anton N, et al. Morphologic and molecular study of lung cancers associated with idiopathic pulmonary fibrosis and other pulmonary fibroses. *Respir Res.* 2017; 18(1): 120, doi: [10.1186/s12931-017-0605-y](https://doi.org/10.1186/s12931-017-0605-y), indexed in Pubmed: [28619094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619094/).
17. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *Thorax.* 1997; 52(1): 38–44, indexed in Pubmed: [9039238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039238/).
18. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(1): 242–248, doi: [10.1164/ajrccm.155.1.9001319](https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001319), indexed in Pubmed: [9001319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9001319/).
19. Kelsen SG, Duan X, Ji R, et al. Cigarette smoke induces an unfolded protein response in the human lung: a proteomic approach. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008; 38(5): 541–550, doi: [10.1165/rcmb.2007-0221OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0221OC), indexed in Pubmed: [18079489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079489/).
20. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ.* 1990; 301(6759): 1015–1017, indexed in Pubmed: [2249047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2249047/).
21. Gait R, Maginnis C, Lewis S, et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet.* 1996; 347(8997): 284–289, indexed in Pubmed: [8569361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8569361/).
22. Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(3): 670–675, doi: [10.1164/ajrccm.150.3.8087336](https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.3.8087336), indexed in Pubmed: [8087336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8087336/).
23. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax.* 1980; 35(7): 496–499, indexed in Pubmed: [7434310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7434310/).
24. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(1): 5–8.
25. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, et al. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int.* 1995; 45(12): 925–932, indexed in Pubmed: [8808297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8808297/).
26. Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma: a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of usual interstitial pneumonia with or without lung carcinoma. *Pathol Int.* 1999; 49(12): 1060–1066, indexed in Pubmed: [10632926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10632926/).
27. Mapel DW, Hunt WC, Utton R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax.* 1998; 53(6): 469–476, indexed in Pubmed: [9713446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9713446/).
28. Wells C, Mannino DM. Pulmonary fibrosis and lung cancer in the United States: analysis of the multiple cause of death mortality data, 1979 through 1991. *South Med J.* 1996; 89(5): 505–510, indexed in Pubmed: [8638179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8638179/).
29. Harris JM, Cullinan P, McDonald JC. Does cryptogenic fibrosing alveolitis carry an increased risk of death from lung cancer? *J Epidemiol Community Health.* 1998; 52(9): 602–603, indexed in Pubmed: [10320862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10320862/).
30. Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology.* 2009; 14(5): 723–728, doi: [10.1111/j.1440-1843.2009.01547.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01547.x), indexed in Pubmed: [19659650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19659650/).
31. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015; 147(1): 157–164, doi: [10.1378/chest.14-0359](https://doi.org/10.1378/chest.14-0359), indexed in Pubmed: [25166895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25166895/).
32. Liu Y, Zhu M, Geng J, et al. Incidence and radiologic-pathologic features of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J.* 2018; 12(4): 1700–1705, doi: [10.1111/crj.12732](https://doi.org/10.1111/crj.12732), indexed in Pubmed: [29094803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094803/).
33. Lee KJ, Chung MP, Kim YW, et al. Prevalence, risk factors and survival of lung cancer in the idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorac Cancer.* 2012; 3(2): 150–155, doi: [10.1111/j.1759-7714.2011.00107.x](https://doi.org/10.1111/j.1759-7714.2011.00107.x), indexed in Pubmed: [28920300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28920300/).
34. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017; 50(1), doi: [10.1183/13993003.00379-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00379-2017), indexed in Pubmed: [28679612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679612/).
35. Kwak N, Park CM, Lee J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med.* 2014; 108(3): 524–530, doi: [10.1016/j.rmed.2013.11.013](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.013), indexed in Pubmed: [24462477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462477/).
36. Hendriks LEL, Drent M, van Haren EHJ, et al. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis patients diagnosed during or after lung transplantation. *Respir Med Case Rep.* 2012; 5: 37–39, doi: [10.1016/j.rmedc.2011.10.003](https://doi.org/10.1016/j.rmedc.2011.10.003), indexed in Pubmed: [26029585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029585/).
37. Ahmed Z, Marshall MB, Kucharczuk JC, et al. Lung cancer in transplant recipients: a single-institution experience. *Arch Surg.* 2004; 139(8): 902–906, doi: [10.1001/archsurg.139.8.902](https://doi.org/10.1001/archsurg.139.8.902), indexed in Pubmed: [15302702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302702/).
38. Collins J, Kazerooni EA, Lacomis J, et al. Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: frequency, clinical characteristics, and imaging findings. *Radiology.* 2002; 224(1): 131–138, doi: [10.1148/radiol.224101189](https://doi.org/10.1148/radiol.224101189), indexed in Pubmed: [12091672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091672/).
39. Miura Y, Saito T, Tanaka T, et al. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respir Investig.* 2018; 56(1): 72–79, doi: [10.1016/j.resinv.2017.09.007](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.09.007), indexed in Pubmed: [29325685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325685/).
40. Mediavilla-Varela M, Boateng K, Noyes D, et al. The anti-fibrotic agent pirfenidone synergizes with cisplatin in killing tumor cells and cancer-associated fibroblasts. *BMC Cancer.*



- 2016; 16: 176, doi: [10.1186/s12885-016-2162-z](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2162-z), indexed in Pubmed: [26935219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935219/).
41. Caliò A, Lever V, Rossi A, et al. Increased frequency of bronchiolar histotypes in lung carcinomas associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Histopathology*. 2017; 71(5): 725–735, doi: [10.1111/his.13269](https://doi.org/10.1111/his.13269), indexed in Pubmed: [28556957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28556957/).
  42. Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77(8): 763–770, indexed in Pubmed: [12173712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173712/).
  43. Nagai A, Chiyotani A, Nakadate T, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med*. 1992; 167(3): 231–237, indexed in Pubmed: [1488744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1488744/).
  44. Joo S, Kim DK, Sim HJe, et al. Clinical results of sublobar resection versus lobectomy or more extensive resection for lung cancer patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis*. 2016; 8(5): 977–984, doi: [10.21037/jtd.2016.03.76](https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.76), indexed in Pubmed: [27162674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162674/).
  45. Masai K, Tsuta K, Motoi N, et al. Clinicopathological, Immunohistochemical, and Genetic Features of Primary Lung Adenocarcinoma Occurring in the Setting of Usual Interstitial Pneumonia Pattern. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(12): 2141–2149, doi: [10.1016/j.jtho.2016.07.034](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.034), indexed in Pubmed: [27575421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575421/).
  46. Kojima Y, Okudela K, Matsumura M, et al. The pathological features of idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary adenocarcinomas. *Histopathology*. 2017; 70(4): 568–578, doi: [10.1111/his.13103](https://doi.org/10.1111/his.13103), indexed in Pubmed: [27757985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757985/).
  47. Tzouvelekis A, Spagnolo P, Bonella F, et al. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018; 6(2): 86–88.
  48. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med*. 2006; 100(10): 1753–1759, doi: [10.1016/j.rmed.2006.02.002](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.002), indexed in Pubmed: [16584880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16584880/).
  49. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. National comprehensive cancer network. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(2): 240–265, indexed in Pubmed: [22308518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22308518/).
  50. Sato S, Koike T, Hashimoto T, et al. Surgical Outcomes of Lung Cancer Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema and Those with Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Emphysema. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 22(4): 216–223, doi: [10.5761/atcs.0a.15-00315](https://doi.org/10.5761/atcs.0a.15-00315), indexed in Pubmed: [27052999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052999/).
  51. Saito Y, Kawai Y, Takahashi N, et al. Survival after surgery for pathologic stage IA non-small cell lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92(5): 1812–1817, doi: [10.1016/j.athoracsur.2011.06.055](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.06.055), indexed in Pubmed: [21944440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944440/).
  52. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, et al. West Japan Oncology Group. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res*. 2016; 17(1): 90, doi: [10.1186/s12931-016-0398-4](https://doi.org/10.1186/s12931-016-0398-4), indexed in Pubmed: [27450274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450274/).
  53. Kushibe K, Kawaguchi T, Takahama M, et al. Operative indications for lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 55(8): 505–508, doi: [10.1055/s-2007-965645](https://doi.org/10.1055/s-2007-965645), indexed in Pubmed: [18027337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18027337/).
  54. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125(6): 1321–1327, indexed in Pubmed: [12830051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830051/).
  55. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer*. 2011; 71(1): 70–74, doi: [10.1016/j.lungcan.2010.04.014](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.04.014), indexed in Pubmed: [20493578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20493578/).
  56. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013; 85(4): 326–331, doi: [10.1159/000342046](https://doi.org/10.1159/000342046), indexed in Pubmed: [23171837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23171837/).
  57. Kanaji N, Tadokoro A, Kita N, et al. Impact of idiopathic pulmonary fibrosis on advanced non-small cell lung cancer survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142(8): 1855–1865, doi: [10.1007/s00432-016-2199-z](https://doi.org/10.1007/s00432-016-2199-z), indexed in Pubmed: [27350261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350261/).
  58. Gottfried M, Bennouna J, Bondarenko I, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Target Oncol*. 2017; 12(4): 475–485, doi: [10.1007/s11523-017-0517-2](https://doi.org/10.1007/s11523-017-0517-2), indexed in Pubmed: [28702806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702806/).
  59. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(2): 260–265, doi: [10.1007/s10147-013-0554-5](https://doi.org/10.1007/s10147-013-0554-5), indexed in Pubmed: [23592279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23592279/).
  60. Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(4): 801–807, doi: [10.1097/JTO.0b013e3182103d3c](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182103d3c), indexed in Pubmed: [21336181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21336181/).
  61. Kolek V, Vašáková M, Šterclová M, et al. [Radiotherapy of Lung Tumours in Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. *Klin Onkol*. 2017; 30(4): 303–306, doi: [10.14735/amko2017303](https://doi.org/10.14735/amko2017303), indexed in Pubmed: [28832178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28832178/).
  62. Ono T, Hareyama M, Nakamura T, et al. The clinical results of proton beam therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience. *Radiat Oncol*. 2016; 11: 56, doi: [10.1186/s13014-016-0637-3](https://doi.org/10.1186/s13014-016-0637-3), indexed in Pubmed: [27090216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27090216/).
  63. Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/) (30.10.2018).
  64. Lee T, Park JiY, Lee HY, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med*. 2014; 108(10): 1549–1555, doi: [10.1016/j.rmed.2014.07.020](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.020), indexed in Pubmed: [25175479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25175479/).