

未确定侵袭性真菌病的诊断和治疗:血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准和治疗原则解读

胡炯

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)多发于免疫功能低下人群,是血液病/癌症患者接受化疗或造血干细胞移植后较常见的机会性感染之一,伴随较高病死率。随着标准剂量化疗和造血干细胞移植开展,IFD 发生率呈现增高趋势。而真菌预防及治疗进展也使 IFD 流行病学特点发生变迁。为规范 IFD 临床诊疗和建立 IFD 临床研究的统一平台,学术界建立和推出一系列 IFD 诊治指南^[1-6]。中国侵袭性真菌感染工作组结合国际学术界指南的更新、中国大样本流行病学研究等最新进展,相应制定、更新了我国“血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准和治疗原则”(后文简称 IFD 指南)。现对我国新修订版指南中关于未确定 IFD 的概念、影像学诊断和诊断驱动治疗策略的内在逻辑和临床意义进行解读。

一、未确定 IFD 的定义

目前临床上 IFD 的诊断广泛采用欧洲癌症研究和治疗组织/美国真菌病研究组(EORTC/MSG)制定的诊断标准(2008 版)^[2],强调诊断 IFD 必须符合临床标准。其临床标准的判断依据主要是影像学 and/或腔镜检查证实存在侵袭性 IFD 导致组织器官损害的客观依据,取消既往诊断标准中的次要临床标准(主要包括非特异性的临床症状和/或体征)^[2]。EORTC/MSG 制定的标准为国际学术界广泛接受,我国 2013 年版 IFD 指南^[7]也相应进行了更新。

严格的 IFD 诊断标准优点在于判断确诊、临床诊断和拟诊 IFD 的客观证据可靠性高,但同时也存在一定缺陷,尤其是诊断标准的提升使既往符合确诊、临床诊断和拟诊 IFD 标准的患者人群明显减少,相当数量患者的诊断级别从符合拟诊或临床诊断 IFD 降至不符合诊断标准。如临床研究显示,临床

上出现影像学和微生物学异常但未达到 IFD 诊断级别的患者,在血液恶性疾病化疗患者中的比例达 25% 以上,其临床转归和 IFD 病死率与拟诊 IFD 接近,提示这部分患者 IFD 可能性仍高,不能轻易排除^[8]。

为解决这一临床诊治难题,我国“血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)”^[7]紧密结合临床实践创新性提出“未确定 IFD”概念。未确定 IFD 定义特指患者未达到确诊、临床诊断和拟诊 IFD 标准,无法确定 IFD,但基于患者具有 IFD 高危因素和部分 IFD 感染的依据,不排除 IFD 可能。未确定 IFD 患者主要包括以下 3 类:(1)非特异性胸部 CT 病灶且伴微生物学证据如血清半乳糖甘露聚糖(galactomannan, GM)试验和/或(1,3)- β -D-葡聚糖[(1,3)- β -D-glucan, G]试验阳性;(2)非特异性胸部 CT 病灶不伴有微生物学证据(GM 和/或 G 试验阴性);(3)仅微生物学证据(GM 和/或 G 试验阳性),CT 影像学未见明显异常。

二、CT 影像学诊断和未确定 IFD 诊断

肺部 IFD 最常见病原体为曲霉菌。临床研究提示,侵袭性肺曲霉病(IPA)的 CT 影像的特征性表现包括伴或不伴晕征的结节病灶、新月征和/或空洞形成,具有相对较强的特异性^[9],因此上述影像学特征也成为目前 IFD 临床诊断标准的重要依据。

近年来的临床研究显示 IPA 影像学表现可呈多样性,在确诊或临床诊断 IPA 患者发病的早期,CT 影像学可呈非特征性的表现,如支气管周围实变影、支气管扩张、小叶中心型微小结节影、树芽征和/或毛玻璃样改变等。随着疾病进展(中位时间 2 周),复查 CT 可在非特征性表现中出现新的特征性结节病灶、新月征或空洞^[10-12]。进一步的 IPA 动物模型研究发现,IPA 早期病变主要为累及肺泡和细支气管的炎症反应。随感染进展,曲霉菌菌丝侵犯肺血管,导致局灶肺组织梗死和/或伴出血等病理改变。

IPA 从肺泡和细支气管突破侵袭血管的发展速度取决于宿主免疫状态,化疗诱导的中性粒细胞缺乏(简称“粒缺”)模型中,IPA 在数小时内产生血管侵袭;而免疫抑制剂药物诱导模型中,血管侵袭发生相对缓慢,需数日^[13]。根据上述研究结果,学术界提出 IPA 病理生理和影像学模式:(1)IPA 早期累及肺泡和气道,称气道侵袭期,影像学呈支气管周围实变影、支气管扩张征、小叶中心型微小结节影、树芽征和毛玻璃样改变等;(2)IPA 进展累及肺部血管,称血管侵袭期,影像学呈现伴或不伴有晕征的结节病灶、空气新月征或空洞形成^[14]。随后研究发现,IPA 侵袭模式与患者基础疾病和临床特征相关,如重度和/或长时间粒缺为主的患者(恶性血液病化疗)多表现为血管侵袭性,而因移植抗宿主病接受糖皮质激素等免疫抑制治疗的造血干细胞移植患者气道侵袭性表现更多见^[15]。

IPA 影像学研究成果进一步深化了未确定 IFD 诊断的重要临床意义。目前采用的 IFD 临床诊断标准仅包括血管侵袭性 IFD 影像学特征,未包括气道侵袭性 IFD 特征。因此影像学的特点对应于不同的 IFD 诊断级别:特征性改变对应拟诊 IFD;非特征性影像学改变对应未确定 IFD。

对于依据影像学诊断的未确定 IFD,诊疗思路如下:接受大剂量化疗合并粒缺的未确定 IFD 患者,应考虑到 IFD 感染早期(气道侵袭期)有迅速进展成血管侵袭阶段的可能;接受免疫抑制剂治疗的未确定 IFD 患者(造血干细胞移植合并移植抗宿主病),应考虑为气道侵袭 IFD,较少伴有典型血管侵袭的影像学改变。因此上述病例均无法排除 IFD 可能,应加强 CT 影像学(如每周 1 次)和微生物学监测(如每周 2~3 次 GM 和/或 G 试验),或在临床诊疗条件许可时进行支气管镜检、肺泡灌洗和真菌病原体检查,以期进一步明确 IFD 诊断或排除 IFD。同时应进行积极抗真菌药物治疗干预,防止患者从气道侵袭期进展成血管侵袭阶段(粒缺患者),或通过早期治疗降低气道侵袭性真菌病的病死率(造血干细胞移植患者)。

三、诊断驱动治疗和未确定 IFD

诊断驱动治疗(diagnostic-driven therapy)即抢先治疗(pre-emptive therapy),特指具有 IFD 临床、影像学(CT)和/或微生物学(GM 和 G 试验)依据,但尚未达到临床诊断或确诊 IFD 标准患者的抗真菌治疗策略。目的是避免经验治疗的盲目性和减少过度抗真菌治疗,同时对可疑 IFD 患者尽早启动抗真

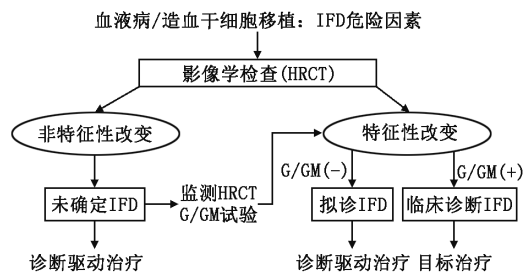
菌治疗,以提高抗真菌治疗有效率、降低延迟治疗导致 IFD 的高病死率^[16]。

一项研究分析了 117 例广谱抗菌药物治疗无效的粒缺发热患者,41 例(35%)符合经验治疗,采用 GM 试验连续 2 次阳性和/或高分辨率 CT 检查阳性或支气管肺泡灌洗液检测证实真菌感染启动诊断驱动治疗,抗真菌治疗率从 35%降低到 7.7%,仅 8%粒缺发热和 22%持续发热患者达到诊断驱动治疗标准,同时发现 10 例未出现持续发热的可疑真菌感染患者^[17]。一项随机对照临床研究提示,诊断驱动治疗显著降低抗真菌药物使用率(约 20%),其中白血病患者完全缓解巩固化疗患者,诊断驱动治疗组最终确诊和临床诊断 IFD 发生率与经验治疗组无差异;而初治白血病患者诱导化疗患者,诊断驱动治疗组 IFD 发生率高于经验治疗组^[18]。近来欧洲一项经验治疗和诊断驱动治疗的随机对照药物经济学研究表明,诊断驱动治疗和经验治疗的成功率的差异无统计学意义(36.5%比 33.9%);药物经济学分析显示,对于抗真菌治疗成功者的平均费用,诊断驱动治疗较经验治疗降低 37.7%^[19]。因此,学者们认为目前循证医学依据尚不足以支持以诊断驱动治疗替代经验治疗,但开展诊断驱动抗真菌治疗将成为血液病患者 IFD 治疗的发展趋势。

抗真菌药物的诊断驱动治疗的重要临床意义在于:(1)启动诊断驱动治疗基于临床感染发热、CT 影像学 and 微生物真菌抗原检测等诊断手段,避免单纯以非特异性的发热表现启动经验性抗真菌治疗的盲目性;(2)诊断驱动治疗推荐用于 IFD 低危患者(如粒缺持续时间 < 7 d),其总体疗效与经验治疗相当,但显著降低抗真菌药物使用率,而对于 IFD 高危患者(如粒缺持续时间 > 10 d)更推荐经验治疗;(3)为未确定 IFD 患者提供重要的早期抗真菌治疗策略,即患者存在 IFD 危险因素、微生物学诊断依据(GM 或 G 试验阳性)和/或影像学诊断依据(CT 影像学非特征性表现),尚未达到确诊、临床诊断和拟诊 IFD 级别时即可进行早期抗真菌治疗,对降低 IFD 病死率、改善未确定 IFD 患者的预后有意义。

综上所述,基于严格的 IFD 诊断标准,确诊、临床诊断和拟诊 IFD 诊断依据明确;临床上具有 IFD 高危因素而临床和微生物学检查未达诊断级别的患者,其诊断和治疗存在盲区。未确定 IFD 诊断概念的提出适应了 IFD 诊断标准调整后临床实践的需求,为这部分临床影像学 and 微生物学诊断存在显著异质性的患者提供了重要临床诊疗路径,而且为针

对性开展临床研究提供重要的分组标准。未确定 IFD 与 IFD 影像学的非特征性表现和诊断驱动治疗策略具有内在逻辑关联,其临床意义在于为具有 IFD 高危因素、影像学或微生物学异常,但尚未满足确诊、临床诊断和拟诊 IFD 级别的患者提供了积极有效的早期诊断和治疗思路(图 1)。对未确定 IFD 患者应强调动态随访影像学 and 微生物学检查,根据新的诊断证据,将患病人群进一步更新为确诊、临床诊断、拟诊 IFD 或排除 IFD。诊断驱动治疗提供了重要的早期抗真菌治疗策略,对降低未确定 IFD 人群的病死率具有意义。



注:IFD 为侵袭性真菌病;HRCT 为高分辨率 CT;G/GM 试验为(1,3)- β -D-葡聚糖试验/血清半乳糖甘露聚糖试验

图 1 未确定 IFD 的诊疗思路(非特征性影像学改变与诊断驱动治疗)

参 考 文 献

- [1] Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation [J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (8): e327-340. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.
- [2] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46 (12): 1813-1821. DOI: 10.1086/588660.
- [3] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5):503-535. DOI: 10.1086/596757.
- [4] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4):e1-e60. DOI:10.1093/cid/ciw326.
- [5] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4):e1-e50. DOI:10.1093/cid/civ933.
- [6] Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) [J]. Ann Hematol, 2014, 93 (1): 13-32. DOI: 10.1007/s00277-013-

1867-4.

- [7] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (8): 704-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-4426.2013.08.030.
- [8] Herbrecht R, Caillot D, Cordonnier C, et al. Indications and outcomes of antifungal therapy in French patients with haematological conditions or recipients of haematopoietic stem cell transplantation [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67 (11): 2731-2738. DOI: 10.1093/jac/dks266.
- [9] Oliveira-Coelho A, Rodrigues F, Campos A, et al. Paving the way for predictive diagnostics and personalized treatment of invasive aspergillosis [J]. Front Microbiol, 2015, 6:411. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00411.
- [10] Nucci M, Nouér SA, Grazziutti M, et al. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies [J]. Clin Infect Dis, 2010, 51 (11): 1273-1280. DOI: 10.1086/657065.
- [11] Girmenia C, Guerrisi P, Frustaci AM, et al. New category of probable invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (10): 990-996. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03685.x.
- [12] Kyo K, Ochi T, Okatani T, et al. Is halo sign the earliest sign of pulmonary invasive aspergillosis (PIA)? [C]//Program and Abstracts of the 52th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington: American Society for Microbiology, 2012: Abstract M-4226.
- [13] Hope WW, Petratis V, Petratiene R, et al. The initial 96 hours of invasive pulmonary aspergillosis: histopathology, comparative kinetics of galactomannan and (1-3) β -d-glucan and consequences of delayed antifungal therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54 (11): 4879-4886. DOI: 10.1128/AAC.00673-10.
- [14] Nucci M, Nouér SA, Cappone D, et al. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome [J]. Haematologica, 2013, 98 (11):1657-1660. DOI: 10.3324/haematol.2013.094359.
- [15] Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies [J]. Blood, 2012, 119 (8):1831-1837; quiz 1956. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351601.
- [16] Aguilar-Guisado M, Martín-Peña A, Espigado I, et al. Universal antifungal therapy is not needed in persistent febrile neutropenia: a tailored diagnostic and therapeutic approach [J]. Haematologica, 2012, 97 (3): 464-471. DOI: 10.3324/haematol.2011.049999.
- [17] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41 (9): 1242-1250. DOI: 10.1086/496927.
- [18] Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(8):1042-1051. DOI: 10.1086/597395.
- [19] Martín-Peña A, Gil-Navarro MV, Aguilar-Guisado M, et al. Cost-effectiveness analysis comparing two approaches for empirical antifungal therapy in hematological patients with persistent febrile neutropenia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (10): 4664-4672. DOI: 10.1128/AAC.00723-13.

(收稿日期:2017-03-27)

(本文编辑:沈志伟)