

Sylvia Kwiatkowska

Katedra Pielęgniarstwa, Oddział Pneumonologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) oraz włóknienie płuc współistniejące z rozedmą (CPFE) — różne jednostki czy odmienne oblicza tej samej choroby?

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Kwiatkowska S. IPF and CPFE — the two different entities or two different presentations of the same disease? *Adv Respir Med.* 2018; 86: 23–26. doi: 10.5603/ARM.a2017.0049

Streszczenie

W artykule porównano rozedmę płuc współistniejącą z włóknieniem płuc o typie zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (CPFE) z samoistnym włóknieniem płuc (IPF). Przedyskutowano różnice w etiopatogenezie, odmienności przewodzenia sygnałów na poziomie komórkowym oraz rolę starzejących się komórek. Uwzględniono przebieg kliniczny, wyniki testów oceniających funkcję płuc, jak również główne powikłania. Zważywszy na brak wyraźnych kryteriów diagnostycznych dla CPFE oraz retrospektywny charakter wielu badań, nasza wiedza dotycząca tej jednostki jest raczej niewystarczająca.

Słowa kluczowe: samoistne włóknienie płuc, IPF, włóknienie płuc współistniejące z rozedmą, CPFE

Wstęp

Z pozoru obie jednostki chorobowe są bardzo podobne. Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) jest chorobą postępującą, o nieznanym etiologii, która powoduje włóknienie pęcherzyków płucnych oraz tkanki śródmiąższowej. Rokowanie jest niekorzystne — mediana przeżycia wynosi 3–4 lata. Natomiast włóknienie płuc współistniejące z rozedmą (CPFE, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*) obejmuje, oprócz włóknienia płuc — rozedmę zlokalizowaną głównie w płatach górnych. Zarówno w IPF, jak i w CPFE występuje taki sam rodzaj włóknienia — zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*), obejmujące zmiany siateczkowe, obraz plastra miodu z/lub bez obecności rozstrzeni oskrzeli z pociągania. Zmiany są zlokalizowane podopłucnowo, w podstawnych częściach płuc [1]. U pacjentów z CPFE

dodatkowo występują rozedma śródzrazikowa i/lub okołoprzegrodowa, a nawet pęcherze rozedmowe umiejscowione w górnych płatach płuc. Rozedma może również występować u chorych na IPF, towarzysząc zmianom siateczkowym i naśladując obraz plastra miodu [2, 3]. Należy zwrócić uwagę, że rozedma może towarzyszyć również innym chorobom śródmiąższowym i nie jest swoista tylko dla IPF [4].

Włóknienie płuc współistniejące z rozedmą jest stosunkowo nową jednostką chorobową. Po raz pierwszy Wiggins i wsp. [5] w 1990 roku opisali 8 chorych z włókniejącym kryptogennym zapaleniem pęcherzyków płucnych ze współistniejącą rozedmą. Pięć lat później Cottin i wsp. [6] sporządzili dokładny opis tej choroby w kategoriach klinicznych, patofizjologicznych i obrazowych. Wykazali tym samym, że CPFE jest jednostką odmienną zarówno od IPF, jak i rozedmy, z innym rokowaniem i chorobami

Adres do korespondencji: Sylvia Kwiatkowska, Oddział Pneumonologii UM, ul. Kopcińskiego 22, 90–153, Łódź, e-mail: s_kwiat@wp.pl

Wpłynęło do Redakcji: 2.11.2017 r.

Copyright © 2018 PTChP

towarzyszącymi (nadciśnienie płucne). Zwrócili również uwagę, że choroba ta dotyczy prawie wyłącznie wypalających dużą liczbę papierosów starszych mężczyzn. Nie wydaje się jednak, by tak dużą przewagę mężczyzn nad kobietami w tej chorobie — w niektórych badaniach 100% mężczyzn, w innych stosunek mężczyzn do kobiet 9:1, w porównaniu z 2–3:1 w IPF — można było tłumaczyć tylko większym rozpowszechnieniem nałogu palenia tytoniu wśród mężczyzn [7].

W ciągu ostatniej dekady dokonał się znaczny postęp zarówno w procesie diagnostyki, jak i terapii u chorych na IPF. Choć palenie tytoniu stanowi główny czynnik ryzyka rozwoju zarówno rozedmy, jak i IPF — sam patomechanizm jest zasadniczo różny. Zgodnie ze współczesną koncepcją, długotrwała ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiska, takie jak dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza, infekcje wirusowe, u osób podatnych prowadzi do zaburzenia wzajemnych interakcji pomiędzy komórkami nabłonka i mezenchymalnymi [8–10]. Na zaburzony proces przemiany komórek nabłonka w komórki mezenchymalne (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*), obok uszkodzonych komórek nabłonka pęcherzyków, wpływają napływowe komórki zapalne, zaburzona równowaga pomiędzy proteinazami i antyproteinazami oraz stres oksydacyjny [8–10]. Uwalniane przez różne komórki, w tym przez komórki nabłonka profibrotyczne cytokiny, głównie TGF- β (*transforming growth factor β*), PDGF (*platelet-derived growth factor*), czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF, *connective tissue growth factor*) stymulują proces EMT. Powstałe, pobudzone miofibroblasty nabywają właściwości antyapoptotycznych oraz zdolności do szerzenia się (inwazji) [11–13]. Prowadzi to w konsekwencji do powstania ognisk włóknienia, złożonych z fibro- i miofibroblastów, będących cechą charakterystyczną UIP. To właśnie posiadające kurczliwe włókienka aktywny miofibroblasty, głównie α -SMA (*α -smooth muscle actin*) są, jak się przypuszcza, odpowiedzialne za zapadanie się pęcherzyków płucnych i w konsekwencji występowanie restrykcji u chorych na IPF [14].

W ostatnich latach wykazano, że zarówno w rozedmie, jak i w IPF dochodzi do przyspieszonego starzenia się komórek, związanego ze skróceniem telomerów [15, 16]. U około 10% chorych z rodzinną postacią IPF stwierdzono obecność mutacji w zakresie odwrotnej transkryptazy telomerazy (TERT, *telomerase reverse transcriptase*) bądź części składowej telomerazy RNA (TERC, *telomerase RNA component*) [17]. Zgodnie z tą teorią starzejące się komórki ze

zwiększoną aktywnością β -galaktozydazy oraz białka P53 i P16 nabywają właściwości antyapoptotycznych i wydzielniczych [18, 19]. Takie starzejące się komórki o fenotypie wydzielniczym (SASP, *senescence-associated secretory phenotype*) poprzez wytwarzanie różnych prozapalnych cytokin, chemokin oraz czynników wzrostu wpływają na otaczające tkanki. Fizjologicznie liczba starzejących się komórek rośnie z wiekiem [20]. Jednak u chorych na IPF wykazano przyspieszone starzenie się komórek nabłonka i fibroblastów wraz z akumulacją tych komórek w płucach [19, 21]. Co więcej, stwierdzono, że głównym czynnikiem regulującym ten proces jest miRNA-34a [22]. Zgodnie z tym scenariuszem komórki SASP stają się głównym elementem procesu włóknienia, podtrzymując nieprawidłowe interakcje nabłonkowo-mezenchymalne. Potwierdzają to wyniki badań na modelu mysim, w którym wykazano, że zastosowanie leków opóźniających starzenie (senolityków): dasatinibu i quercetinu wykazywało wyraźną poprawę różnych funkcji fizjologicznych, w tym funkcji płuc [21]. Jeśli tak, to zmianie ulec może dotychczasowy paradygmat dotyczący roli fibroblastów: z komórek o zaburzonej aktywności na fenotyp komórek starzejących się.

Co istotne, zgodnie z tym scenariuszem, w fenotypie rozedmowym POChP nieprawidłowe starzenie się dotyczy głównie komórek mezenchymalnych, których niewydolność prowadzi do zmniejszenia substancji zewnątrzkomórkowej i zaniku pęcherzyków płucnych [23]. Z molekularnego punktu widzenia w IPF dochodzi do pobudzenia przewodzenia sygnałów drogą Wnt/ β -catenin i Notch, co prowadzi, poprzez cykl interakcji, do wzrostu stężenia TGF- β [24, 25]. Natomiast w rozedmie związanej z POChP te drogi przewodzenia sygnałów są wyraźnie zahamowane. Co więcej, w przeciwieństwie do IPF obserwuje się obniżenie składników macierzy zewnątrzkomórkowej w wyniku wzrostu aktywności metaloproteinaz wraz z zahamowaniem funkcji fibroblastów, w tym zmniejszeniem ich odpowiedzi na TGF- β [27]. Zadziwiający jest fakt, że podobne czynniki mogą w przypadku zaburzenia procesów zapalnych i remodelingu prowadzić do różnych odpowiedzi komórek nabłonkowo-mezenchymalnych, dając w konsekwencji obraz rozedmy lub włóknienia.

Porównując przebieg kliniczny IPF i CPFE wielu autorów wskazuje na znacznie gorsze rokowanie w przypadku CPFE [7, 28]. Zhang i wsp. [28], prowadząc badania w populacji chińskiej, wykazali u chorych na CPFE 5-letnie przeżycie na poziomie 43%, a współczynnik śmiertelności,

uwzględniając wszystkie przyczyny zgonów — 56%, w porównaniu z pacjentami z IPF — odpowiednio 65,6% i 34,4%. Również złożony indeks fizjologiczny (CPI, *composite physiologic index*), obejmujący wentylację płuc, pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*) oraz stopień zaawansowania zmian w tomografii komputerowej o dużej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) rósł znacząco szybciej u chorych na CPFE w każdym punkcie 36-miesięcznej obserwacji. Ponadto, stwierdzono, że nadciśnienie płucne — typowe powikłanie w zaawansowanych postaciach CPFE, jest dodatkowym czynnikiem pogarszającym rokowanie [29].

Są jednak również doniesienia wskazujące na podobny [30] lub nawet dłuższy okres przeżycia u chorych na CPFE w porównaniu z pacjentami z IPF [31]. Według niektórych autorów mediana przeżycia pacjentów z CPFE z obecnością markerów immunologicznych, takich jak ANA, ANCA sięgała nawet 51 miesięcy, przy 38 miesiącach u chorych bez powyższych przeciwciał ($p = 0,052$) [32]. Jak można się jednak było spodziewać u chorych z obecnością markerów immunologicznych zwiększona była w płucach zawartość komórek CD20+, które tworzyły limfoidalne skupiska w otoczeniu ognisk fibroblastów. Powyższe obserwacje wskazują zaś raczej na chorobę autoimmunologiczną, a nie CPFE. Nie można wszak wykluczyć, że chorzy na CPFE mogli być kwalifikowani jako chorzy na IPF. Choć nieznana jest częstość występowania CPFE w ogólnej populacji, u 8–53% pacjentów z IPF, po powtórnej ewaluacji dignozowane jest CPFE [33, 34]. I właśnie dlatego mediana przeżycia chorych na CPFE mieści się w szerokich granicach: 2,1–8,5 roku. Ponadto, również rozległość rozedmy ocenianej na podstawie tomografii komputerowej jest przez różnych autorów przyjmowana w szerokich granicach: od powyżej 5%, 10% do 15% objętości płuc. Zważywszy na fakt, że zbyt mały próg dla rozedmy może być niezauważalny, proponowana ostatnio wartość przewyższająca lub równa 15%, wydaje się powszechnie akceptowalna.

Można by przypuszczać, że skoro głównym czynnikiem ryzyka raka płuca jest palenie tytoniu, a rozedma stanowi dodatkowy, niezależny czynnikiem ryzyka [35], to podatność na raka płuca jest wyższa u chorych na CPFE niż na IPF. Jednak Kwak i wsp. [36], oceniając po raz pierwszy w badaniach retrospektywnych na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w Państwowym Szpitalu Uniwersyteckim w Seulu, w latach 2000–2011, stwierdzili podob-

ne ryzyko raka płuca zarówno w grupie pacjentów z IPF, jak i CPFE (HR [*hazard ratio*] 1,11, $p = 0,845$). W obu tych grupach było ono jednak znacząco wyższe niż u chorych z izolowaną rozedmą (HR 4,62, $p = 0,005$ dla CPFE oraz 4,15, $p = 0,045$ dla IPF). Jak zauważono uprzednio, u chorych na IPF rak lokalizował się głównie podopłucnowo, w polach dolnych, podczas gdy u pacjentów z rozedmą — w płatach górnych [36–38]. Również odsetek 5-letnich przeżyć nie różnił się u chorych na raka płuca w grupie z CPFE i IPF (22%) [39]. Podobne wyniki uzyskali również Sato i wsp. [40]. Natomiast wyjątkowo niskie 5-letnie przeżycia zanotowano u chorych na CPFE w porównaniu z pacjentami z izolowaną rozedmą (18,7 v. 67,1) [41]. Należy zwrócić uwagę, że u chorych na CPFE poddanych zabiegowi operacyjnemu częściej dochodziło do powikłań sercowo-płucnych niż u pacjentów z IPF. Mimo nielicznych danych, interesujący wydaje się fakt przewagi częstości występowania raka płaskonabłonkowego nad gruczolakorakiem w grupie chorych na CPFE [39, 40], podczas gdy u pacjentów z IPF kolejność ta mogła ulec odwróceniu [39, 40, 42].

Dotychczas brakuje leków zdolnych zatrzymać bądź odwrócić przebieg choroby. Nie ma również akceptowalnego powszechnie modelu postępowania leczniczego u chorych na CPFE. Terapia tych pacjentów jest więc podobna do terapii chorych na IPF. Polega na zaprzestaniu palenia tytoniu, tlenoterapii, stosowaniu leków antyfibracyjnych, takich jak pirfenidon i nintedanib wraz z lekami rozszerzającymi oskrzela u pacjentów z obturacją oskrzeli. Nie ma również możliwości skutecznego leczenia nadciśnienia płucnego. Przeszczepienie płuca w obu grupach chorych jest ostatnią opcją terapeutyczną.

Jaki jest wpływ rozedmy na rozwój choroby u pacjentów z CPFE?

Rozedma sprawia, że objętość płuc jest całkowicie bądź prawie całkowicie zachowana, hiperinflacja działa bowiem przeciwnie do procesu włóknienia. Już jednak pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla — DLCO, jest niższa niż u chorych na IPF. Również częściej niż u chorych na IPF rozwija się nadciśnienie płucne będące znaczącym czynnikiem ryzyka zgonu [29]. Nie wykazano jednak addycyjnego wpływu rozedmy na rozwój raka płuca u pacjentów z CPFE [36]. W 2017 roku Jacobs i wsp. [43] przedstawili ciekawą analizę retrospektywną, w której wykazali, że ani obecność, ani rozległość rozedmy nie mają wpływu na przeżycie chorych na IPF, przy

uwzględnieniu wyjściowego zaawansowania choroby. Co więcej, tylko izolowana rozedma, występująca w płucach z dala od zmian włóknistych, była w sposób niezależny związana z obniżeniem DLCO, ale sama nie miała wpływu na objętość płuc. Przeciwnie, rozedma towarzysząca zmianom włóknistym, choć nie wpływała na DLCO, sprzyjała utrzymaniu prawidłowej natężonej pojemności życiowej.

Uwzględniając sprzeczne wyniki, często retrospektywnych, badań prowadzonych w heterogennych populacjach, przy braku ścisłej definicji CPFE, jak również określonej strategii terapeutycznej, najwyższy czas, by lepiej scharakteryzować tę jednostkę.

Odpowiadając zaś na pytanie postawione w tytule, wszystko wskazuje na to, że mamy do czynienia z zupełnie nową jednostką chorobową, odmienną od IPF.

Konflikt interesów

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Elicker B, Kallianos K, Henry T. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. *European Respiratory Review*. 2017; 26(144): 170008, doi: [10.1183/16000617.0008-2017](#).
- Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 2009; 251(1): 271–279, doi: [10.1148/radiol.2511080917](#), indexed in Pubmed: [19221055](#).
- Watahani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013; 266(3): 936–944, doi: [10.1148/radiol.12112516](#), indexed in Pubmed: [23220902](#).
- Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Evaluation of computer-based computer tomography stratification against outcome models in connective tissue disease-related interstitial lung disease: a patient outcome study. *BMC Med*. 2016; 14(1): 190, doi: [10.1186/s12916-016-0739-7](#), indexed in Pubmed: [27876024](#).
- Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med*. 1990; 84(5): 365–369, indexed in Pubmed: [2247666](#).
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005; 26(4): 586–593, doi: [10.1183/09031936.05.00021005](#), indexed in Pubmed: [16204587](#).
- Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012; 141(1): 222–231, doi: [10.1378/chest.11-1062](#), indexed in Pubmed: [22215830](#).
- Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J*. 2013; 41(5): 1207–1218, doi: [10.1183/09031936.00073012](#), indexed in Pubmed: [23100500](#).
- King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011; 378(9807): 1949–1961, doi: [10.1016/S01406736\(11\)60052-4](#), indexed in Pubmed: [21719092](#).
- Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 293(3): L525–L534, doi: [10.1152/ajplung.00163.2007](#), indexed in Pubmed: [17631612](#).
- Allen J, Spiteri M. Growth factors in idiopathic pulmonary fibrosis: relative roles. *Respir Res*. 2002; 3(1): 13, doi: [doi: 1186/rr162](#), indexed in Pubmed: [11806848](#).
- Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest*. 2012; 122(8): 2756–2762, doi: [10.1172/JCI60323](#), indexed in Pubmed: [22850886](#).
- Thannickal VJ, Zhou Y, Garg A, et al. Fibrosis: ultimate and proximate causes. *J Clin Invest*. 2014; 124(11): 4673–4677, doi: [10.1172/JCI74368](#), indexed in Pubmed: [25365073](#).
- Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3(5): 349–363, doi: [10.1038/nrm809](#), indexed in Pubmed: [11988769](#).
- Houben MJ, Mercken EM, Ketelslegers HB, et al. Telomere shortening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2009; 103(2): 230–236, doi: [10.1016/j.rmed.2008.09.003](#), indexed in Pubmed: [18945604](#).
- Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein ALA, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One*. 2010; 5(5): e10680, doi: [10.1371/journal.pone.0010680](#), indexed in Pubmed: [20502709](#).
- Armanios MY, Chen JLL, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(13): 1317–1326, doi: [10.1056/NEJMoa066157](#), indexed in Pubmed: [17392301](#).
- Kuwano K, Araya J, Hara H, et al. Cellular senescence and autophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respir Investig*. 2016; 54(6): 397–406, doi: [10.1016/j.resinv.2016.03.010](#), indexed in Pubmed: [27886850](#).
- Álvarez D, Cárdenas N, Sellarés J, et al. IPF lung fibroblasts have a senescent phenotype. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017; 313(6): L1164–L1173, doi: [10.1152/ajplung.00220.2017](#), indexed in Pubmed: [28860144](#).
- Wang C, Jurk D, Maddick M, et al. DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell*. 2009; 8(3): 311–323, doi: [10.1111/j.1474-9726.2009.00481.x](#), indexed in Pubmed: [19627270](#).
- Schafer MJ, White TA, Iijima K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun*. 2017; 8: 14532, doi: [10.1038/ncomms14532](#), indexed in Pubmed: [28230051](#).
- Disayabutr S, Kim EK, Cha SI, et al. miR-34 miRNAs Regulate Cellular Senescence in Type II Alveolar Epithelial Cells of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0158367, doi: [10.1371/journal.pone.0158367](#), indexed in Pubmed: [27362652](#).
- Kulkarni T, O'Reilly P, Antony VB, et al. Matrix Remodeling in Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016; 54(6): 751–760, doi: [10.1165/rcmb.2015-0166PS](#), indexed in Pubmed: [26741177](#).
- Chilosi M, Poletti V, Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? *Respir Res*. 2012; 13: 3, doi: [10.1186/1465-9921-13-3](#), indexed in Pubmed: [22235752](#).
- Königshoff M, Balsara N, Pfaff EM, et al. Functional Wnt signaling is increased in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2008; 3(5): e2142, doi: [10.1371/journal.pone.0002142](#), indexed in Pubmed: [18478089](#).
- Shi J, Li F, Luo M, et al. Distinct Roles of Wnt/ -Catenin Signaling in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 3520581, doi: [10.1155/2017/3520581](#), indexed in Pubmed: [28588349](#).
- Togo S, Holz O, Liu X, et al. Lung fibroblast repair functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease are altered by multiple mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(3): 248–260, doi: [10.1164/rccm.200706-929OC](#), indexed in Pubmed: [18467512](#).
- Zhang L, Zhang C, Dong F, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a retrospective analysis of clinical character-

- ristics, treatment and prognosis. *BMC Pulm Med.* 2016; 16(1): 137, doi: [10.1186/s12890-016-0300-7](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0300-7), indexed in Pubmed: [27809901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809901/).
29. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. GERM“O”P. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010; 35(1): 105–111, doi: [10.1183/09031936.00038709](https://doi.org/10.1183/09031936.00038709), indexed in Pubmed: [19643948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19643948/).
30. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung.* 2010; 188(5): 365–373, doi: [10.1007/s00408-010-9251-6](https://doi.org/10.1007/s00408-010-9251-6), indexed in Pubmed: [20614219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20614219/).
31. Todd NW, Jeudy J, Lavania S, et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011; 4(1): 6, doi: [10.1186/1755-1536-4-6](https://doi.org/10.1186/1755-1536-4-6), indexed in Pubmed: [21324139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324139/).
32. Tzouvelekis A, Zacharis G, Oikonomou A, et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMC Pulm Med.* 2013; 13: 31, doi: [10.1186/1471-2466-13-31](https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-31), indexed in Pubmed: [23697753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23697753/).
33. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013; 144(1): 234–240, doi: [10.1378/chest.12-2403](https://doi.org/10.1378/chest.12-2403), indexed in Pubmed: [23370641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370641/).
34. Sato S, Tanino Y, Misa K, et al. Identification of Clinical Phenotypes in Idiopathic Interstitial Pneumonia with Pulmonary Emphysema. *Internal Medicine.* 2016; 55(12): 1529–1535, doi: [2169/internalmedicine.55.6009](https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-31).
35. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest.* 2007; 132(6): 1932–1938, doi: [10.1378/chest.07-1490](https://doi.org/10.1378/chest.07-1490), indexed in Pubmed: [18079226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079226/).
36. 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/).
37. Oh SY, Kim MiY, Kim JE, et al. Evolving Early Lung Cancers Detected During Follow-Up of Idiopathic Interstitial Pneumonia: Serial CT Features. *AJR Am J Roentgenol.* 2015; 204(6): 1190–1196, doi: [10.2214/AJR.14.13587](https://doi.org/10.2214/AJR.14.13587), indexed in Pubmed: [26001227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26001227/).
38. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, et al. Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(3 Pt 1): 748–755, doi: [10.1164/ajrccm.157.3.9707025](https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.3.9707025), indexed in Pubmed: [9517586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9517586/).
39. Otsuka H, Sugino K, Hata Y, et al. Clinical features and outcomes of patients with lung cancer as well as combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Mol Clin Oncol.* 2016; 5(3): 273–278, doi: [10.3892/mco.2016.954](https://doi.org/10.3892/mco.2016.954), indexed in Pubmed: [27602222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602222/).
40. 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/).
41. Hata A, Sekine Y, Kota O, et al. Impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema on surgical complications and longterm survival in patients undergoing surgery for non-smallcell lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 1261–1268, doi: [10.2147/COPD.S94119](https://doi.org/10.2147/COPD.S94119), indexed in Pubmed: [27354784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354784/).
42. 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/).
43. 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: [1183/13993003.00379-2017](https://doi.org/1183/13993003.00379-2017), indexed in Pubmed: [28679612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679612/).