

- carcinoma in the modern era; the Hongkong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(4):1107-1116.
- [2] Yeh SA, Tang T, Lui CC, et al. Treatment outcomes and late complications of 849 Patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(3):672-679.
- [3] Yi JL, Gao L, Huan XD, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy alone: ten-year experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(1):161-168.
- [4] 易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 鼻咽癌放射治疗的失败模式. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004, 13(3):145-148.
- [5] 李嘉欣, 卢泰祥, 黄莹, 等. 337 例复发鼻咽癌患者的临床特征. *癌症*, 2010, 29(1):82-86.
- [6] Okusz DC, Meral G, Uzel O, et al. Reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(2):388-394.
- [7] Poon D, Yap SP, Wong ZW, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(5):1312-1318.
- [8] Chang JT, See LC, Liao CT, et al. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 2000, 54(2):135-142.
- [9] 郑小康, 马骏, 陈龙华. 局部复发鼻咽癌三维适形放疗初步观察. *癌症*, 2001, 20(2):175-179.
- [10] Lu TX, Mai WY, Teh BS, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3):682-687.
- [11] 韩非, 卢泰祥, 赵充, 等. 放疗后局部复发的鼻咽癌调强放疗的预后分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, 15(4):244-248.
- [12] Chua DT, Sham JS, Leung LH, et al. Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2005, 77(3):290-294.
- [13] Koutcher L, Lee N, Zelefsky M, et al. Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(1):130-137.
- [14] Chua DT, Sham JS, Hung KN, et al. Predictive factors of tumor control and survival after radiosurgery for local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5):1415-1421.
- [15] Wu SX, Chua DT, Deng ML, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(3):761-769.
- [16] Leung TW, Wong VY, Tung SY, et al. Stereotactic radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3):734-741.
- [17] Law SC, Lam WK, Ng MF, et al. Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mold brachytherapy: an effective means of local salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(4):1095-1113.
- [18] Chua DT, Wei WI, Sham JS, et al. Stereotactic radiosurgery versus gold grain implantation in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(2):469-474.
- [19] Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, et al. Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2001, 91(6):1105-1113.
- [20] King WW, Ku PK, Mok CO, et al. Nasopharyngectomy in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a twelve-year experience. *Head Neck*, 2000, 22(3):215-222.
- [21] Hsu MM, Hong RL, Ting LL, et al. Factors affecting the overall survival after salvage surgery in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site: experience with 60 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127(7):798-802.
- [22] Hao SP, Tsang NM, Chang KP, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 53 patients and prognostic factors. *Acta Otolaryngol*, 2008, 128(4):473-481.
- [23] Chen MY, Wen WP, Guo X, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*, 2009, 119(3):516-522.

(收稿日期:2010-04-19 修回日期:2010-06-07)

· 综述 ·

恶性胸腔积液治疗进展

杨宁综述 韩俊庆 盛巍审校

【摘要】 恶性胸腔积液是由肺癌等恶性肿瘤侵犯胸膜或胸膜原发性肿瘤所致,是晚期恶性肿瘤的并发症,如不及时治疗,平均生存期仅有数月。如何进行有效的治疗对提高患者生活质量、延长生存期有重要意义。

【关键词】 肿瘤;胸腔积液,恶性;胸膜固定术

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2010.09.013

作者单位:济南 250021,山东大学附属省立医院肿瘤研究治疗中心

Development of treatment of malignant pleural effusion YANG Ning. *Oncology Center, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China*

【Abstract】 Malignant pleural effusion is caused by the pleural invasion of malignant tumors such as lung cancer, or by primary pleural tumors. It is a troublesome and debilitating complication of advanced malignancies. If malignant pleural effusion is not treated in time, the average life span of these patients is only several months. An effective treatment can improve the quality of life and prolong the average life spans.

【Key words】 Neoplasms; Pleural effusion, malignant; Pleurodesis

恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion, MPE) 是指由肺癌或其他部位恶性肿瘤累及胸膜或胸膜原发性肿瘤所致的胸膜腔积液, 是晚期恶性肿瘤的常见并发症。几乎所有肿瘤均有侵犯胸膜的可能, 其中肺癌最常见, 约占 MPE 的 30%。乳腺癌居第二位, 再次是淋巴瘤。约 5% ~ 10% 的 MPE 找不到原发灶。一般认为肿瘤阻塞壁层胸膜血管、淋巴管或转移至纵隔淋巴结, 使胸腔积液的回流吸收受阻及肿瘤直接侵犯和伴随的炎症使毛细血管的通透性增加是 MPE 产生的主要原因。临床上恶性肿瘤患者一旦出现 MPE, 即意味着病变已进入晚期。积液量不断增多使肺扩张受到了机械性限制而影响心肺功能, 易并发肺不张和反复感染, 常常造成严重的呼吸困难和循环障碍。如不及时治疗, 平均生存期仅为 3.3 个月。因此, 治疗 MPE 的主要目的在于有效地控制积液增长, 缓解患者呼吸困难, 提高生活质量, 延长生存期。

1 治疗性胸腔穿刺

治疗 MPE 的第一步是治疗性胸腔穿刺。大量抽出积液后呼吸困难症状没有得到明显缓解, 则需要考虑其他导致呼吸困难的原因, 如微型肿瘤栓子、淋巴瘤或者放疗的不良副反应。单次大量抽取胸腔积液后会导致复张性肺水肿。传统的方法是首次抽水不超过 600 ml, 以后每次不超过 1 000 ml。有研究推荐胸腔穿刺时应检测胸膜腔压力^[1]。目前这种方法还缺乏前瞻性的研究, 临床工作中应用较少。

治疗性胸腔穿刺后症状会改善, 但在 30 d 内约 98% ~ 100% 的 MPE 患者的积液量会增多, 再次出现相应症状。有研究表明, 对于以下患者可反复进行抽水: ①胸腔积液生长缓慢的患者; ②预计生存期不超过 1 个月的患者; ③不能耐受其他治疗措施的患者^[2]。对其他患者, 可考虑给予胸膜固定术或胸腔置管持续引流。

2 胸膜固定术

在采取胸膜固定术前, 临床医生可在以下方面对患者做出评估: ①原发肿瘤及 MPE 对放疗是否敏感; ②患者的呼吸系统症状是否是 MPE 引起, 如患者的呼吸困难症状在胸腔穿刺术后有无好转, 以及患者有无其他可以引起呼吸困难的疾病, 而胸膜固定术对

此疾病无效。③患者的预期生存时间能否在 2 ~ 3 个月以上; ④胸膜固定术能否控制胸腔积液和改善患者症状, 如患者胸腔穿刺术后, 肺能否扩张充分及是否有多发性小腔及肺萎陷的影像学表现; ⑤胸膜内肿瘤会不会影响胸膜固定术。其中最难预测的是胸膜固定术后患者的预期生存时间。综合考虑治疗费用、风险及不良反应, 预期生存期超过 2 ~ 3 个月的患者有行胸膜固定术指征。其他因素如肿瘤的病理类型、分期、胸腔积液的性质等都可估计患者生存期。然而, 有研究显示, 约 32% 的患者接受胸膜固定术后, 其生存时间不超过 30 d, 这可能与临床医生评估 MPE 患者生存期的经验缺乏有关^[3]。胸腔积液低 pH 值和生存期短有相关性, 故美国胸科学会和欧洲呼吸学会的指南推荐仅对胸腔积液 pH 值高于 7.30 的患者行胸膜固定术^[4]。然而, Meta 分析结果显示, 利用胸腔积液 pH 值评估患者生存期的方法并不可行^[5]。从目前来看, 全身状况评估仍是预测胸膜固定术后生存时间的最佳方法。

成功的胸膜固定术应使壁层胸膜和脏层胸膜粘连且肺复张充分^[6]。合并支气管腔内肿瘤导致的肺不张、胸膜多发肿瘤以及多发性小腔导致肺萎陷的患者, 胸膜固定术的效果不好。有研究证实, 超过 30% 的患者由于肺萎陷并不适合接受胸膜固定术。胸腔穿刺术后影像学检查提示, 胸腔内气体分布与术前胸腔积液分布一致, 则表明存在肺萎陷^[7]。这种胸腔穿刺术后出现的气胸, 通常是胸腔穿刺时沿穿刺针进入胸腔的气体和萎陷肺引起的。其他提示肺复张能力不足的因素有气管接近积液, 脏层胸膜增厚及胸膜腔内巨大肿瘤。胸腔穿刺时, 过低的胸膜腔内压也提示肺复张能力不足^[8]。美国胸科学会和欧洲呼吸学会的 MPE 指南推荐用胸腔积液的 pH 值预测胸膜固定术的效果, 提出低 pH 值与低反应率相关。然而多中心 Meta 分析显示, 50% 的胸腔积液低 pH 值患者在胸膜固定术后症状明显改善。此外, 一项关于胸腔镜和胸导管行胸膜固定术的随机对照试验显示, 超过 50% 的胸腔积液低 pH 值患者的胸膜固定术获得成功^[9]。因此, 胸腔积液 pH 值不应作为是否行胸膜固定术的评价指标。

目前胸膜固定术的方法有胸腔导管注药和胸腔镜注药。在传统的经胸腔导管注药中,短期的胸腔导管用来引流胸腔积液和注药。许多医院不再采用大内径的胸导管(20F-32F),而是采用可获得相同疗效的小内径胸导管(9F-14F)^[10]。其优点是可减少住院率,一般情况较好的患者可在门诊治疗。多数专家推荐,胸腔积液引流量低于 150 ml/d 时注入组织硬化剂,引流量恢复到低于 150 ml/d 时,可拔除导管。这种方法的住院时间较长。

最近,有文献报道使用加速胸膜固定术取得了一定的成功^[11]。一项随机对照试验将患者随机分成两组,一组接受标准方案,即胸腔积液引流量减少后注药;一组接受加速方案,即插入胸导管后立即注药。成功率上两组没有显著性差异,但加速方案组住院时间缩短。在另一项随机对照试验中,将患者分为胸腔注入滑石粉后 24 h 后拔除胸导管组和 72 h 后拔除胸导管组,获得了相同的成功率。

硬化剂会引起急性胸膜炎和胸膜炎性胸痛。通常认为胸腔注入利多卡因可缓解疼痛,但缺乏有效的证据。注入硬化剂后,医生通常会要求患者不断改变体位,以保证硬化剂分布均匀。但没有证据表明改变体位对复发率有显著影响。一项随机对照试验使用^{99m}Tc 标记滑石粉,其结果显示,改变体位并没有影响滑石粉的分布。回顾性研究和动物实验结果显示,使用皮质类固醇会降低胸膜固定术的成功率,故应尽量避免使用。

对理想硬化剂的争论目前仍在持续。一项循证医学的回顾性研究^[12]和一项最近的系统性回顾^[13]显示,与其他常用的硬化剂相比,滑石粉在减少 MPE 复发方面有效率最高。大多数研究显示,经胸腔导管注入滑石粉成功率在 71%~96% 之间^[14]。滑石粉可以通过促进血管生成引起胸膜炎^[15],并且刺激间皮细胞释放成纤维细胞生长因子、白细胞介素-8、血管内皮生长因子、转化生长因子和其他导致胸膜纤维化的促炎介质^[16]。

滑石粉的不良反应包括呼吸困难、发热、胸痛、肺不张、肺炎、心律不齐、脓胸和急性呼吸衰竭。呼吸衰竭发展为急性呼吸窘迫综合征的发生率在胸导管注药和胸腔镜注药时相同。小颗粒的滑石粉会被组织吸收,并沉积在远离胸膜腔的血管中,促进炎症发生。有研究证实,大颗粒滑石粉很少引起严重的急性呼吸衰竭,而使用较小颗粒或未测量颗粒大小滑石粉的研究中心报道,有 4%~8% 的呼吸衰竭发生率和 30% 的低氧血症发生率^[17]。因此,目前大多数专家推荐使用颗粒大小在 10~20 μm 的滑石粉。

3 胸腔灌注治疗

由于硬化剂的不良反应较严重,国内应用较少,目前国内常用的胸腔内注药药物有化疗药物、生物反应调节剂、中药制剂等。局部化疗可提高胸腔内化疗药物浓度,减轻全身化疗不良反应,可刺激胸膜造成化学性胸膜炎致胸膜黏连及直接杀灭肿瘤细胞。一般选用可重复使用、局部刺激小、抗肿瘤活性好的药物。目前用得较多的有顺铂(cisplatin)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氮芥(nitrogen mustard)、噻替派(thiotepa)、阿霉素(adriamycin)、依托泊苷(etoposide)、博来霉素(bleomycin)、吉西他滨(gemcitabine)、长春瑞滨(vinorelbine)等。局部化疗的不良反应有恶心、呕吐、发热、胸痛及白细胞减少等。胸腔内化疗可能会引起胸膜的广泛纤维化和黏连,还可能会造成部分患者对化疗药物产生多药耐药性。为此,目前国内外均在尝试化疗药物与其他治疗手段,特别是与生物免疫治疗及中药治疗方法联合应用,而达到高效低毒的治疗效果。

生物免疫治疗是当前肿瘤治疗中发展最为迅速、研究最为活跃的领域,其既能诱导产生免疫效应细胞而发挥抗肿瘤作用,又可使胸膜产生化学性炎症黏连而闭塞胸膜腔,且对机体刺激轻微,无骨髓抑制和消化道反应等,因此近年来广泛应用于 MPE 的治疗。生物免疫制剂最大的不良反应是发热,也有少数患者出现过敏反应和胸痛等不适,经对症处理后容易缓解。常用药物有白介素-2、肿瘤坏死因子、干扰素等。

中药以扶正益气解毒利水为主,其作用温和,不良反应轻,提高了患者的生活质量。近年来应用较多的有康莱特注射液、鸦胆子油乳剂及榄香烯注射液等。中药制剂以其单用性质温和,与化疗药物联用提高疗效而受到临床关注,特别推荐用于晚期一般状况差或耐受能力差的患者。

4 长期胸导管引流

长期胸腔置管引流,可以每周给患者抽胸腔积液 2~3 次,每次可抽 1 000 ml 左右。94%~100% 的患者呼吸困难症状可以得到立即缓解,90% 可持续缓解达 30 d。密切随访导管感染、穿刺部位皮肤破溃、蜂窝组织炎、导管阻塞、脓胸、肿瘤沿导管壁播散等并发症。有报道,40%~58% 的患者在接受此治疗 2~6 周后,出现自发性胸膜固定。即使没有出现,也可以通过胸导管注药补救。一项随机对照研究指出,长期胸导管引流和通过胸导管注入多西环素获得了相同的症状控制率。考虑到自发性胸膜固定的高发生率和可以注药补救,有专家推荐,对于可在院外行胸腔积液引流的患者,长期胸导管引流可以作为首选的治疗

手段。

5 手术治疗

目前还没有关于胸膜部分切除术或剥除术疗效的随机对照试验。有研究报道,围手术期的死亡率达 12.5%,此外术后胸膜腔长期漏气的发生率也高达 10%~20%^[18]。

分流术是在患者身上埋植一个胸腹腔分流器,患者只需每日挤压分流器泵 3~4 次,每次 10 min,胸腔积液即可从胸腔流入腹腔,通过腹膜吸收,达到控制胸腔积液的目的,尤其适用于胸腔积液伴肺不张者。分流手术的有效率为 73%~100%。然而在 2.5 个月的中位生存期期间,分流管阻塞的发生率高达 25%。

6 放射治疗

放疗多适用于中心型胸腔积液,如对放疗较敏感的恶性淋巴瘤、中心型肺癌等并发的胸腔积液有效。对纵隔肿瘤及肺癌引起的上腔静脉综合征亦有一定疗效。但实践证明,放疗对因其他肿瘤所致的胸腔积液疗效不满意,因此临床应根据病因、病情酌情选用。

MPE 的治疗从原来单一的胸腔引流局部注药发展到现在的多模式多学科的综合治疗,有效率不断提高,不良反应不断减轻,生活质量得到提高,但同时应该指出目前国内绝大多数临床研究还只限于小样本的随机对照研究及回顾性分析,国际上尚无统一的 MPE 治疗规范,而规范的形成有待于设计严格的大规模多中心前瞻性的临床试验研究的开展及荟萃分析。当今是循证医学的时代,如何将目前最好的研究证据和临床结合起来,给患者以最优化的诊治方案,以及如何正确评价治疗手段,是每一个临床医生及研究人员应该深思的问题。所以临床上应根据患者的病因、病情、预期生存期及经济承受能力在遵循循证医学的基础上选用最优化、个体化的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Feller-Kopman D, Parker MJ, Schwartzstein RM. Assessment of pleural pressure in the evaluation of pleural effusions. *Chest*, 2009, 135(1):201-209.
- [2] Tarn AC, Lapworth R. BTS guidelines for investigation of unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*, 2004, 59(4):358-359.
- [3] Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*, 2005, 127(3):909-915.
- [4] Musani AL. Treatment options for malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15(4):380-387.
- [5] Hefner JE, Hefner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest*, 2003, 123(6):1887-1894.
- [6] Steger V, Mika U, Toomes H, et al. Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(6):1940-1945.
- [7] Heidecker J, Huggins JT, Sahn SA, et al. Pathophysiology of pneumothorax following ultrasound-guided thoracentesis. *Chest*, 2006, 130(4):1173-1184.
- [8] Feller-Kopman D. Therapeutic thoracentesis: the role of ultrasound and pleural manometry. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13(4):312-318.
- [9] Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(2):432-436.
- [10] Sartori S, Tombesi P, Tassinari D, et al. Sonographically guided small-bore chest tubes and sonographic monitoring for rapid sclerotherapy of recurrent malignant pleural effusions. *J Ultrasound Med*, 2004, 23(9):1171-1176.
- [11] Goodman A, Davies CW. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. *Lung Cancer*, 2006, 54(1):51-55.
- [12] Neto JD, de Oliveira SF, Vianna SP, et al. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions. *Respirology*, 2010, 15(1):115-118.
- [13] Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29(5):829-838.
- [14] Debeljak A, Kecejli P, Triller N, et al. Talc pleurodesis: comparison of talc slurry instillation with thoracoscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON*, 2006, 11(4):463-467.
- [15] Nasreen N, Mohammed KA, Brown S, et al. Talc mediates angiostasis in malignant pleural effusions via endostatin induction. *Eur Respir J*, 2007, 29(4):761-769.
- [16] Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, et al. Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis. *Eur Respir J*, 2006, 28(5):929-932.
- [17] Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest*, 2002, 122(3):1018-1027.
- [18] Soysal O, Karaoglanoglu N, Demiracan S, et al. Pleuroctomy/decoration for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, 11(2):210-213.

(收稿日期:2010-04-30 修回日期:2010-07-20)