

《陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识 (2021版)》要点解读

郑琪 白杰 李索妮 张彦兵 马婕群 廖子君

西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院肿瘤内科, 西安 710061

通信作者: 廖子君, Email: liaozijun66@sina.com

【摘要】《陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识(2021版)》是目前国内系统论述恶性浆膜腔积液诊治的共识, 共分为3个部分。第1部分介绍了国内外恶性浆膜腔积液治疗现状, 比较了国内外治疗恶性浆膜腔积液的不同理念; 第2部分着重论述恶性浆膜腔积液的诊断, 特别强调了积液脱落细胞学或浆膜组织活检对于诊断的重要性; 第3部分介绍恶性浆膜腔积液的治疗, 对于大量积液患者推荐局部灌注治疗结合全身性系统治疗, 同时对不同的灌注方式、灌注药物进行了介绍。对于灌注治疗相关不良反应、特殊类型浆膜腔积液, 共识也提供了相应的处理方案, 还涉及了体外热循环灌注化疗技术的应用。总体而言, 共识全面总结了国内外有关恶性浆膜腔积液诊断和治疗方面的研究进展, 兼顾了中国基层医院的医疗实践, 具有较高的参考价值和可操作性, 文章对其要点进行解读。

【关键词】 恶性浆膜腔积液; 诊断; 治疗

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2019SF-217)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230323-0058

Interpretation of the "Expert consensus on diagnosis and treatment of malignant serous effusion in Shaanxi Province (version 2021)"

Zheng Qi, Bai Jie, Li Suoni, Zhang Yanbing, Ma Jiequn, Liao Zijun

Department of Medical Oncology, Affiliated Shaanxi Provincial Cancer Hospital, College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061

Corresponding author: Liao Zijun, Email: liaozijun66@sina.com

【Abstract】 "Expert consensus on diagnosis and treatment of malignant serous effusion in Shaanxi Province (version 2021)", as the comprehensive consensus on the diagnosis and treatment of malignant serous effusion, includes three parts. In the first part, the treatment status at home and abroad is introduced, and the domestic and overseas treatment concepts are compared; The second part discusses the diagnosis of malignant serous effusion, emphasizes the importance of exfoliative cytology and serosal biopsy methods; Furthermore, the third part illustrates the treatment of malignant serous effusion, including local combined with systematic therapy on large amount of effusion, different infusion measures and different infusion drugs. Moreover, adverse effects of infusion therapy, special types of malignant serous effusion and external thermo-circulation perfusion chemotherapy are also explained. In conclusion, consensus, which not only comprehensively summarizes the advances in the diagnosis and treatment of malignant serous effusion, but also considers the clinical practice of primary hospital in china, has relatively high reference value and strong operability, the article interprets its key points.

【Key words】 Malignant serous effusion; Diagnosis; Treatment

Fund program: Key Research and Development Plan Projects in Shaanxi Province (2019SF-217)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230323-0058

恶性浆膜腔积液是肿瘤转移的一种特殊形式,即由于肿瘤转移或浸润浆膜腔所引起的体腔积液。大量的恶性浆膜腔积液可引起严重的临床症状,甚至危及患者生命。目前国内外对此并发症缺少统一的认识,也缺乏内容全面、实用性强的规范和指南。《陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识(2021版)》^[1]充分考虑到不同医疗机构客观条件的差别,通过文献回顾和经验总结,初步建立起了一套兼有科学性和实用性的诊疗规范。由于其内容高度概括,对于一些概念性的问题未能展开论述,部分涉及临床具体操作的问题讲述稍显简略,故本文就此类问题进行详细解读和说明,供临床医师参考。

一、恶性浆膜腔积液的定义

恶性浆膜腔积液是指肿瘤转移至浆膜腔(胸膜腔、腹膜腔和心包腔)或浆膜腔原发肿瘤浸润导致的体腔积液,约占所有类型积液的45%,几乎所有恶性肿瘤都可能合并恶性浆膜腔积液^[1]。与此相对,良性浆膜腔积液是指由良性疾病(感染性疾病、自身免疫性疾病和内脏良性疾病等)引起的浆膜腔积液,约占所有类型积液的50%^[1]。恶性浆膜腔积液与良性浆膜腔积液的鉴别点在于,前者在浆膜腔积液中可查到恶性肿瘤细胞或经浆膜组织活检病理诊断为恶性肿瘤浸润。所以,病理诊断仍然是恶性浆膜腔积液诊断和鉴别诊断的金标准。值得注意的是,浆膜腔积液脱落细胞学诊断阳性率仅为40%~60%,即使脱落细胞学阴性也不能完全排除恶性浆膜腔积液的诊断^[1]。浆膜组织活检可部分弥补积液脱落细胞学阳性率低的不足,但是对于年龄较大、体能较差的患者存在一定风险,医疗费用也明显增高。另外,癌旁积液是指由于肿瘤压迫或阻塞血管或淋巴管系统引起的非癌性积液,不能诊断为恶性浆膜腔积液。

二、恶性浆膜腔积液的治疗现状

总体而言,国内外对于恶性浆膜腔积液的治疗效果均不甚理想。传统治疗理念下,恶性胸腔积液患者的中位生存时间为3~12个月;恶性腹腔积液患者的中位生存时间为5.7个月,恶性心包腔积液患者的预后则更差^[1]。2018年,美国胸科学会,胸外科学会,胸部放射学会颁布了《恶性胸膜腔积液临床实践指南》^[2],同年,欧洲呼吸学会,欧洲心胸外科学会发表了《恶性胸膜腔积液管理声明》^[3]。但是二者主要是提出了恶性胸腔积液诊疗的几个基本问题,没有讨论恶性腹腔积液与恶性心包积液。此外,美国

《恶性胸膜腔积液临床实践指南》着重阐述了恶性胸腔积液局部治疗的指征、方法及临床中的问题,着重强调胸腔置管引流、胸膜固定术等局部治疗,未提及全身治疗^[2]。欧洲《恶性胸膜腔积液管理声明》虽然对恶性胸腔积液的全身治疗进行了综述,但全身治疗受限于不同瘤种、研究的性质和样本量等因素,故建议以局部治疗为首选,但非小细胞肺癌的分子靶向治疗值得进一步探索^[3]。国内于2014年发布了《恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识》^[4]。此共识较国外共识有所不同,提出了对于恶性胸腔积液采取全身治疗(营养支持、化疗和靶向治疗等)结合局部治疗(胸腔穿刺引流、胸腔灌注化疗药物和胸膜固定术等)的综合治疗理念^[4]。受制于该共识发表时国内有关恶性浆膜腔积液的高证据级别研究较少,该共识局部处理恶性胸腔积液仍然沿用国外的滑石粉胸膜固定术、胸膜粘连松解术和胸膜切除术等,这些操作方法技术难度高、创伤较大,不易在临床上推广。《陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识(2021版)》^[1]发表之前,国内外缺少系统论述恶性腹腔积液和恶性心包积液诊疗的共识性文献。

三、恶性浆膜腔积液的诊断

恶性浆膜腔积液的诊断,与恶性肿瘤的诊断流程基本一致,包括病史采集、临床表现、影像学检查、血清肿瘤标志物检查、组织学和脱落细胞学检查、免疫组织化学检查以及必要的分子病理检查等。关于细胞病理学检查所需的积液量,一般认为最少积液量20~50 ml,送检积液量>75 ml可提高恶性积液的诊断率,但多次送检积液样本对诊断阳性率提高不超过5.0%^[5]。另外,通过积液细胞病理学诊断间皮瘤的灵敏度很低,而诊断腺癌的灵敏度高^[6]。胸腔镜下胸膜活检组织病理检查可显著提高诊断的阳性率,是诊断不明原因胸腔积液的金标准^[4]。有研究显示,胸腔镜活检诊断恶性胸腔积液的灵敏度为92.6%~97%,特异度为99%~100%^[6]。需要注意的是,恶性浆膜腔积液的诊断,不仅需要定性,还需要精准。一旦积液涂片发现恶性肿瘤细胞,可将其制备成细胞蜡块,根据免疫组织化学检查结果,不但可以明确病理类型(如鳞癌、腺癌和小细胞癌等),还可以了解特定分子靶点的变异状况[如人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)表达、错配修复蛋白表达、程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)表达等]。如果是特定类型的恶性肿瘤(如非小细胞肺

癌),还可根据胸腔积液游离DNA检测,明确有无驱动基因敏感性变异[如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)等],进行精准的分子分型。对于恶性浆膜腔积液的病理诊断和分子分型诊断,有助于制定个体化的全身治疗方案,驱动基因阳性患者通过相应的分子靶向治疗,无论是原发肿瘤还是浆膜腔积液,都有可能得到良好的治疗效果。

四、恶性浆膜腔积液的治疗原则

恶性浆膜腔积液一旦确诊,意味着肿瘤处于晚期,无法达到治愈,治疗的主要目的为控制积液量增长、减轻症状、延长生存和改善生活质量,这些需要在治疗前与患者家属充分沟通。恶性浆膜腔积液的治疗原则包括:①安全实用原则。由于恶性浆膜腔积液患者多体能欠佳,特别是罹患肿瘤多年后出现恶性积液,常存在经济困难,故治疗方案的选择应以创伤小、不良反应少、疗效好和经济负担适宜为原则^[1]。②个体化原则。恶性浆膜腔积液涉及的原发肿瘤种类繁多,很难确定完全统一的治疗方案,药物的选择要考虑原发肿瘤的病理类型、有无驱动基因变异、积液的量(大量或少~中量)、患者的基础情况(年龄、体质、血液学检查指标、经济状况、家属意愿等)等^[1]。③全身治疗联合局部治疗的原则。对化疗敏感肿瘤(如淋巴瘤、小细胞肺癌)伴有恶性浆膜腔积液的患者,可优先考虑全身化疗。如非小细胞肺癌伴有恶性胸腔积液患者存在驱动基因变异,全身治疗首选特异性分子靶向药物。无驱动基因变异者,全身治疗方案应当遵循国内外治疗指南,可考虑细胞毒药物(联合或不联合免疫检查点抑制剂)。局部治疗可选择与全身治疗不同的细胞毒药物(多为细胞周期非特异性药物),可联合抗血管靶向药物和生物制剂等^[1]。④局部用药与全身用药不重复使用。特别是细胞毒药物,避免药物过量导致严重不良反应^[1]。⑤多浆膜腔积液明确处理顺序。首先解决对患者生命威胁最大(如大量心包积液)和对生活质量影响最为明显(大量胸腔积液合并腹腔积液)的积液。优先处理顺序为大量心包积液、大量胸腔积液、大量腹腔积液。不同时处理大量心包积液合并大量胸腔积液或腹腔积液。双侧大量胸腔积液应分次处理^[1]。⑥积液的引流量。24 h内首次引流量胸腔积液不超过1 000 ml,腹腔积液2 000~3 000 ml,心包积液100~200 ml,此后积液引流量可适当

增加,主要是根据患者耐受程度决定,在保证安全的情况下减轻患者临床症状,不可一概而论^[1]。⑦体外热循环灌注化疗。热灌注治疗可改善胸腹腔内低氧、低pH的肿瘤微环境,并且与细胞毒药物具有协同增效作用,热灌注用药与常规腔内灌注用药基本相同,但生物制剂加热后容易变性失活,故不宜选择,重组人血管内皮抑制素在42℃时稳定性良好,可用于热灌注^[1]。

五、腔内灌注药物的选择

浆膜腔内灌注药物主要分为细胞毒药物、抗血管靶向药物、生物反应调节剂及中成药制剂4大类。免疫检查点抑制剂[程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)/PD-L1抑制剂等]灌注治疗仍然处于临床研究阶段,缺乏用药经验,目前不推荐用于灌注治疗。灌注药物的选择,根据有无药物说明书标注、有无临床专家共识推荐和有无临床实践推荐分为一类、二类和三类推荐^[1]。

(一)细胞毒药物

顺铂(一类推荐)、卡铂(一类推荐)、奈达铂(三类推荐)和氟尿嘧啶(一类推荐)等均适合灌注治疗;丝裂霉素、博来霉素和平阳霉素等虽然均为一类推荐药物,但因疗效欠佳、不良反应较大,目前较少推荐使用^[1]。需要注意的是,顺铂仍然广泛应用于恶性浆膜腔积液的治疗,但是其消化道反应和肾不良反应需要引起重视;卡铂虽然可以用于灌注治疗,但是由于其在生理盐水中不稳定,需要用葡萄糖注射液配制,可能给糖尿病患者带来不利影响,另外其灌注治疗引起的骨髓抑制值得关注^[1]。奈达铂(三类推荐)、洛铂(三类推荐)等新型铂类药物均有较多文献报道用于恶性浆膜腔积液的治疗,消化道反应和肾不良反应较轻微,可以代替顺铂或用于不适合顺铂灌注的患者,但高级别临床证据较少,且血液学不良反应较顺铂明显^[1]。

(二)抗血管靶向药物

目前国内上市的抗血管靶向药物既有口服剂型(如安罗替尼),也有静脉剂型(如贝伐珠单抗),但临床上可用于浆膜腔积液灌注治疗的仅有重组人血管内皮抑制素(二类推荐)和贝伐珠单抗(三类推荐),不过二者的说明书中均未推荐用于恶性浆膜腔积液的治疗。重组人血管内皮抑制素用于恶性浆膜腔积液的研究较多,无论是基础研究,还是临床试验,尤其是一项Ⅲ期临床研究证实了重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗恶性浆膜腔积液疗效显著,

优于单独使用顺铂或重组人血管内皮抑制素,并且形成了相应的专家共识,所以作为二类推荐药物^[7]。目前,重组人血管内皮抑制素被推荐用于恶性浆膜腔积液的治疗,并且胸腔、腹腔、心包腔的灌注治疗有不同的推荐剂量,与其他药物联合使用具有协同增效作用^[7]。另一方面,贝伐珠单抗治疗恶性浆膜腔积液的临床研究多为小样本、I~II期研究,缺少大样本III期临床研究,其灌注治疗剂量、间隔时间和治疗相关不良反应等尚未达成共识,故仅作为三类推荐药物^[7]。

(三)生物反应调节剂

白介素2(一类推荐)、干扰素(三类推荐)和香菇多糖(一类推荐)等均可选择,但是即使此类药物说明书中标明可以用于灌注治疗(一类推荐),也缺乏高级别循证医学证据,疗效也常常不一致。目前临床研究证据较为充分的有重组改构人肿瘤坏死因子(recombinant mutant human tumor necrosis factor, rmhTNF),并且有相应的专家共识推荐,可作为二类推荐药物^[8]。共识中还提到了重组人腺病毒注射液(H101),该药物属于溶瘤病毒,无说明书推荐用于恶性胸腹腔积液的治疗,但复旦大学肿瘤医院的一项小样本临床研究显示,重组人腺病毒注射液腹腔灌注治疗复发难治性恶性腹腔积液的有效率为40%,控制率达到75%,安全性良好^[9]。

(四)中成药制剂

包括榄香烯、康莱特等,虽然部分中成药注射液的说明书中标明可用于恶性胸腹腔积液的治疗,但由于临床研究较少(大多数为小样本研究),且疗效不一,临床中使用相对较少。

(五)灌注药物的联合方案

一般推荐细胞毒药物联合抗血管靶向药物(如重组人血管内皮抑制素)或生物制剂(肿瘤坏死因子),一般灌注细胞毒药物不超过2种^[1]。大量临床实践显示,不同作用机制的灌注治疗药物可联合使用,可明显提高恶性浆膜腔积液的疗效。如细胞毒药物[顺铂(一类推荐)、奈达铂(三类推荐)]、抗血管靶向药物[重组人血管内皮抑制素(二类推荐)]、生物制剂[rmhTNF(二类推荐)、白介素2(一类推荐)],可根据患者的体质和经济状况酌情联合使用,但是不同积液如何选择灌注方案以及灌注药物的最佳用量,缺少大样本III期临床研究证据支持,目前推荐每一种药物的用量均不超过说明书或共识的推荐剂量。

六、灌注治疗的操作方式

灌注治疗的操作要点主要有:①置管要求。考虑到穿刺置管持续引流对患者生活质量的影响,共识推荐穿刺置入带有侧孔的“猪尾巴管”,进行分次抽液及药物灌注,每次间隔3~5 d^[1]。②灌注治疗预处理措施。如果灌注细胞毒药物,用药前一般推荐使用止吐药物[5-羟色胺受体拮抗剂(5-hydroxytryptamine receptor antagonists, 5-HT₃RA)如昂丹司琼或帕洛诺司琼等,高致吐性药物可能还需要使用神经激肽1受体拮抗剂(neurokinin 1 receptor antagonists, NK₁RA),如阿瑞匹坦或福沙匹坦、质子泵抑制剂、地塞米松等。因为灌注治疗局部刺激或药物过敏可引起一系列并发症(胸痛、腹痛、发热、药物过敏反应、胸膜或腹膜反应等),灌注治疗推荐同时灌注地塞米松5~10 mg、利多卡因0.1~0.2 g,并灌注生理盐水50~100 ml稀释,以减轻局部刺激,预防全身不良反应^[1]。③为了防止高温引起药物失活,生物制剂(白介素2、rmhTNF等)需用常温生理盐水配制^[1]。④浆膜腔冲洗。推荐在腔内灌注药物之前,尽可能引流干净积液,并注入40~41℃生理盐水反复冲洗浆膜腔,直至冲洗液变为清亮、透明。冲洗浆膜腔不但可以将浆膜腔内残余的积液(含有肿瘤细胞、炎性因子和血性分泌物等)清除干净,还可有效预防积液包裹分隔的风险,提高灌注药物局部有效浓度,从而有利于改善灌注治疗的疗效,减轻癌性积液对于浆膜的刺激,改善患者的一般状况^[1]。

七、灌注治疗的临床问题处理

(一)恶性包裹性积液

多发生于恶性胸腔积液反复多次灌注治疗后,处理主要是针对单个较大的(≥ 4 cm)包裹性积液,或多个大小不一的包裹性积液(最大径 ≥ 4 cm)。如果包裹性积液黏稠无法抽出时,可考虑灌注纤维溶解药物尿激酶(同时灌注地塞米松5~10 mg预防发热),多数包裹分隔的黏稠积液可得到溶解,再使用生理盐水反复冲洗,最后灌注治疗药物^[1]。

(二)灌注治疗相关不良反应

主要包括继发性肺水肿、急性心力衰竭、腹腔脏器充血、继发性肾功能衰竭、低血容量性休克和重度营养不良等,常见于一次性大量引流积液的患者,特别是引流速度过快或营养支持不足的患者;另外,浆膜腔穿刺相关不良反应、灌注药物相关不良反应均应引起重视,特别是细胞毒药物灌注治疗

引起的恶心、呕吐、骨髓抑制和肝肾功损害等,均需给予预防性处理,并在治疗期间定期抽血复查^[1]。

(三)特殊类型的积液

对于罕见的胶冻状腹腔积液,因此类腹腔积液多为肿瘤细胞分泌的黏蛋白形成,故此类蛋白不溶于生理盐水而可溶于葡萄糖注射液。可考虑使用5%~10%葡萄糖注射液500~1 000 ml灌注入腹腔,待胶冻状腹水溶解后引流^[1]。癌性肠梗阻合并腹腔积液仍然是临床治疗的难点之一,如不全性梗阻伴有腹腔积液,首先对症处理肠梗阻,通过胃肠减压、药物灌肠、奥曲肽等治疗减轻梗阻,然后酌情腹腔灌注治疗。如果完全性肠梗阻伴腹腔积液,给予内科治疗基础上,需要请外科、介入科会诊协助治疗肠梗阻,然后处理恶性腹腔积液^[1]。有关血性浆膜腔积液,其处理原则与常规恶性浆膜腔积液相同,但临床研究显示,血管内皮抑制素单药或联合顺铂行灌注治疗,对于血性胸腹腔积液疗效优于非血性积液^[10]。大量血性积液引流以后,患者可能出现贫血、低蛋白等继发性营养不良,需要及时抽血化验,输液营养支持,必要时输血纠正贫血和低蛋白血症。

综上所述,《陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识(2021版)》^[1]初步总结了国内外有关恶性浆膜腔积液的研究进展,结合国内临床实践,提出了相对完善和实用的诊疗方案。对于免疫检查点抑制剂在恶性浆膜腔积液方面的应用,因缺少高级别临床研究证据,该共识未提及。随着肿瘤基础和临床研究的不断发展,将会有更多的新型治疗方法(免疫治疗、电场治疗和纳米技术等)用于恶性浆膜腔积液的治疗,显著改善患者的预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 陕西省抗癌协会肿瘤转移专业委员会,陕西省抗癌协会罕见肿瘤专业委员会:恶性浆膜腔积液诊治专家联盟.陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识(2021版)[J].中华临床医师杂志(电子版), 2022, 16(1):1-16. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2022.01.001.
- [2] David J, Chakravarthy B, Malcolm M, et al. Management of malignant pleural effusions an official ATS/STS/STR clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198 (7) : 839-849. DOI: 10.1164/ajrccm.201807-1415ST.
- [3] Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions[J]. Eur Respir J, 2018, 52 (1) : 800349. DOI: 10.1183/13993003.00349-2018.
- [4] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组.恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J].中华内科杂志, 2014, 53(3):252-256. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.03.028.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会胸膜与纵隔疾病学组(筹).胸腔积液诊断的中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(11):1080-1096. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20220511-00403.
- [6] Anevlavis S, Froudarakis ME. Advances in pleuroscopy[J]. Clin Respir J, 2018, 12 (3) : 839-847. DOI: 10.1111/crj.12597.
- [7] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会,中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会.重组人血管内皮抑制素治疗恶性浆膜腔积液临床应用专家共识[J].临床肿瘤学杂志, 2020, 25(9):849-856. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2020.09.013.
- [8] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会.重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸、腹腔积液的临床应用专家共识[J].临床肿瘤学杂志, 2018, 23(1):67-72. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2018.01.012.
- [9] Zhang YL, Qian L, Chen K, et al. Intraperitoneal oncolytic virotherapy for patients with malignant ascites: Characterization of clinical efficacy and antitumor immune response[J]. Mol Ther Oncolytics, 2022, 25: 1-42. DOI: 10.1016/j.omto.2022.03.003.
- [10] 秦叔逵, 杨柳青, 梁军, 等.腔内应用重组人血管内皮抑制素和/或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的前瞻性、随机对照、全国多中心Ⅲ期临床研究[J].临床肿瘤学杂志, 2017, 22(3):193-202. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2017.03.001.

(收稿日期:2023-03-23)