

· 诊疗方案 ·

恶性胸腔积液治疗的中国专家共识 (2023 年版)

中华医学会呼吸病学分会

通信作者:李为民,四川大学华西医院呼吸与危重症医学科,成都 610041, Email: weimin003@163.com

【摘要】 恶性胸腔积液(Malignant pleural effusion, MPE)是指胸膜原发恶性肿瘤或其他部位的恶性肿瘤转移至胸膜引起的胸腔积液,MPE 患者的预后差。中华医学会呼吸病学分会胸膜与纵隔疾病学组(筹)组织相关领域专家,归纳遴选 MPE 治疗的临床问题,进行证据检索和评价,并结合我国临床实践,经过多次会议讨论和修订,形成推荐意见。本共识适用对象为年龄 ≥ 18 周岁,除恶性胸膜间皮瘤以外的各种恶性肿瘤导致的 MPE。共识分为四章:MPE 的发病机制、MPE 的预后评估、胸腔局部治疗、针对 MPE 的全身抗肿瘤治疗。

本共识主要推荐意见如下:

1. MPE 的预后评估对治疗方案的制定有参考价值,建议结合患者的体力状态评分、肿瘤类型和实验室指标来综合评估患者预后。

2. 对有症状的 MPE,推荐尽早进行胸腔局部治疗,治疗性胸腔穿刺术可作为初始的治疗措施;穿刺排液后评估肺是否可复张,并据此制定后续的治疗措施。

3. 无论肺是否可复张,推荐将胸腔置管引流作为 MPE 的一线治疗方法,置管后尽量每日引流。对肺可复张的 MPE,在有条件的单位,推荐行滑石粉胸膜固定术,经胸腔镜滑石粉微粒喷洒或经胸腔置管滑石粉匀浆灌注均可;不具备条件的单位,可选择聚维酮碘、博来霉素、多西环素等胸膜硬化剂。

4. 胸腔置管引流后建议酌情注入铂类药物行胸腔内化疗,或注入抗血管生成药物(重组人血管内皮抑制素或贝伐珠单抗)单药或联合胸腔化疗。胸腔介入治疗(电刀、氩气刀、冷冻、激光、射频消融等)能使部分 MPE 患者获益,但缺乏高质量的证据,建议有条件的单位,根据患者的具体情况酌情开展,或开展严格的临床研究。对于有症状的分隔性 MPE,建议胸腔内注射纤维蛋白溶解剂(如链激酶、尿激酶)来促进积液排出。

5. 对不同恶性肿瘤继发的 MPE,若患者体力状态评分良好,推荐针对原发肿瘤进行全身抗肿瘤治疗。

基金项目:国家自然科学基金(92159302)

Chinese expert consensus on treatment of malignant pleural effusion (2023 Edition)

Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association

Corresponding author: Li Weimin, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: weimin003@163.com

【Abstract】 Malignant pleural effusion (MPE) is a pleural effusion that is caused by a malignant tumor originating in the pleura or by a metastatic malignant tumor from another site that has invaded the pleura. MPE is associated with poor prognosis. Members of the Pleural and Mediastinal Diseases Working Group (preparatory) of Chinese Thoracic Society and some external experts selected clinical issues related to the management of MPE and conducted rigorous evidence retrieval and evaluation. After several meetings and revisions of the manuscript, recommendations were made. This consensus applies to patients aged ≥ 18 years old with MPE caused by various

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230902-00126

收稿日期 2023-09-02 本文编辑 蔡蜀菁

引用本文:中华医学会呼吸病学分会.恶性胸腔积液治疗的中国专家共识(2023 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2023,46(12):1189-1203. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230902-00126.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



malignancies except for pleural mesothelioma. It included four chapters: pathogenesis of MPE, prognostic evaluation of MPE, local thoracic treatment, and systemic anticancer therapy for MPE.

The main recommendations of this consensus are as follows:

1. Prognosis evaluation of MPE was valuable in formulating treatment options. It is suggested to comprehensively evaluate the patient's prognosis by combining the patient's performance status, tumor type, and laboratory examination.

2. It is recommended that in patients with symptomatic MPE, therapeutic thoracentesis could be used as the initial therapeutic option. Evaluate whether the lung is expandable after thoracentesis and drainage, and then develop a therapeutic regimen.

3. In patients with MPE and known expandable or nonexpandable lung, an indwelling pleural catheter (IPC) is recommended as a first-line pleural management. Daily IPC drainages are recommended. In patients with MPE and expandable lung, talc pleurodesis by talc poudrage or talc slurry is recommended if the drug is accessible. Other pleurodesis agents include povidone iodine, bleomycin, and doxycycline.

4. After drainage, it is suggested to consider the option of intrapleural use of recombinant human endostatin or bevacizumab alone or in combination with intrapleural chemotherapy. Intrapleural intervention including electrocautery, argon knife, cryotherapy, laser and radiofrequency ablation, is recommended for use in patients who have undergone rigorous evaluation in eligible hospitals. The use of intrapleural urokinase or streptokinase via pleural catheter is recommended for patients with symptomatic MPE and loculated effusion.

5. For patients with good performance status and metastatic malignancies, systemic anti-cancer treatment is recommended as standard of care.

Fund program: National Natural Science Foundation of China(92159302)

恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion, MPE) 是指胸膜原发性恶性肿瘤或其他部位恶性肿瘤转移至胸膜引起的胸腔积液, 胸腔积液样本或胸膜活检组织证实存在恶性肿瘤细胞可确诊^[1]。常见病因包括肺癌、乳腺癌、血液系统肿瘤、胃肠道肿瘤、妇科恶性肿瘤以及恶性胸膜间皮瘤等, 其中肺癌和乳腺癌相关的 MPE 占总数的 50% 以上^[2]。据统计, 美国每年 MPE 住院人数超过 12.5 万^[2]; 国内流行病学调查显示, MPE 占全部胸腔积液病因的 23.7%^[3]。MPE 患者预后差, 中位生存时间通常在 3~12 个月^[4]。

既往国内外 MPE 管理指南推荐, 针对 MPE 的处理以缓解症状的姑息性治疗为主^[5-8]。近年来, 随着新技术、新方案的研发和应用, 推动 MPE 治疗理念的不断变更。为更好规范和指导国内医师的临床实践, 结合我国国情及国内外研究成果, 中华医学会呼吸病学分会胸膜与纵隔疾病学组 (筹) 组织专家, 制定《恶性胸腔积液治疗的中国专家共识

(2023 年版)》。鉴于恶性胸膜间皮瘤的治疗方案与其他病因所致 MPE 存在较大差异, 本共识内容仅针对常见病因的 MPE, 不包括恶性胸膜间皮瘤。恶性胸膜间皮瘤的诊疗可参考《中国恶性胸膜间皮瘤临床诊疗指南 (2021 版)》^[9]。

本共识经过多次工作会议, 确定了共识的框架, 适用对象为年龄 ≥18 周岁, 除恶性胸膜间皮瘤以外的各种恶性肿瘤导致的 MPE。共识主体分四章: MPE 的发病机制、MPE 的预后评估、胸腔局部治疗、针对 MPE 的全身抗肿瘤治疗。

围绕 MPE 的治疗, 各位专家对相关循证医学证据进行了系统的检索、筛选、评价。经专家组成员反复讨论, 形成统一意见, 并广泛征求国内相关领域专家的意见后, 经过多次修改, 最终定稿, 形成推荐意见。由中国循证医学中心提供方法学支持, 证据和推荐意见的评价与 GRADE 分级原则保持一致^[10], 具体推荐强度及证据质量分级和定义见表 1、2。

恶性胸腔积液的处理流程见图 1。

表 1 GRADE 推荐强度分级与定义^[10]

推荐强度	说明	本共识表达方法	推荐强度表示方法
强推荐使用	干预措施明显利大于弊	推荐	1
弱推荐使用	干预措施可能利大于弊	建议	2
弱推荐反对使用	干预措施可能弊大于利或利弊关系不明确	不建议	2
强推荐反对使用	干预措施明显弊大于利	不推荐	1

注: GRADE 为推荐分级的评估、制定与评价



表2 GRADE 证据质量分级与定义^[10]

质量等级	定义
高(A)	非常确信真实值接近观察值
中(B)	对观察值有中等程度信心:真实值有可能接近观察值,但仍存在两者不同的可能性
低(C)	对观察值的确信程度有限:真实值可能与观察值不同
极低(D)	对观察值几乎没有信心:真实值很可能与观察值不同

注:GRADE 为推荐分级的评估、制定与评价

一、MPE 的发病机制

MPE 的发病机制包括肿瘤细胞与胸膜腔微环境中的宿主淋巴及血管系统、免疫系统和其他宿主细胞之间的相互作用,共同驱动导致淋巴管阻塞、血管新生、血管渗透性增强、胸膜炎症等病理生理过程,形成胸腔积液^[11-13]。恶性肿瘤可通过直接侵袭或血行转移进入胸膜,破坏胸膜屏障功能导致胸腔积液^[14]。恶性肿瘤还可以引起淋巴管的阻塞或破坏,导致胸腔内液体排出受阻^[14]。肿瘤细胞能释放多种细胞因子,包括血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF)等促进新生血管形成,并导致胸膜血管通透性增加^[15-18]。MPE 中的间皮细胞、粒细胞和淋巴细胞与肿瘤细胞相互作用,诱发炎症反应,导致血管渗透性增加,促进 MPE 形成^[12, 19]。MPE 中还存在大量具有免疫抑制特征的免疫细胞和细胞因子,有助于肿瘤免疫逃逸,促进胸膜肿瘤生长和 MPE 形成^[13]。

二、MPE 的预后评估

1. 患者体力状态和症状:美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态(performance status, PS)评分越高,患者预后越差^[20];采用呼吸困难视觉模拟量表(visual analog scale for dyspnea, VASD)评估患者呼吸困难症状^[21],出现呼吸困难的 MPE 患者生存期更短。

2. 肿瘤类型及病理特征:MPE 患者的肿瘤原发部位、病理分型、分期等不同,其预后存在差异。胸膜间皮瘤伴 MPE 患者预后最好,其次为乳腺癌和淋巴瘤伴 MPE 患者,肺癌伴 MPE 患者预后最差^[22-23]。

3. 预后模型:LENT 模型^[4](包括胸腔积液乳酸脱氢酶、PS 评分、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值和肿瘤类型等4个变量)、PROMISE 模型^[24][包括血红蛋白、C 反应蛋白、白细胞计数、PS 评分、肿瘤类型、既往接受化疗和既往接受放疗、胸水基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinases 1, TIMP1)浓度等8个变量]和 BLESS 模型^[25](<https://biostatistics.mdanderson.org/shinyapps/BLESS>)等可协助临床医生评估 MPE 患者的预后,但尚无证据表明,基于预后模型制定的治疗方案可以改善患者预后。

【推荐意见 1】MPE 的预后评估对治疗方案的制定有参考价值,建议结合患者的体力状态评分、肿瘤类型和实验室指标来综合评估患者预后(2B)。

三、胸腔局部治疗

MPE 的诊断可参考《胸腔积液诊断的中国专家共识》^[26]。对于有呼吸困难症状的 MPE 患者,无论全身抗肿瘤治疗策略如何,都应考虑

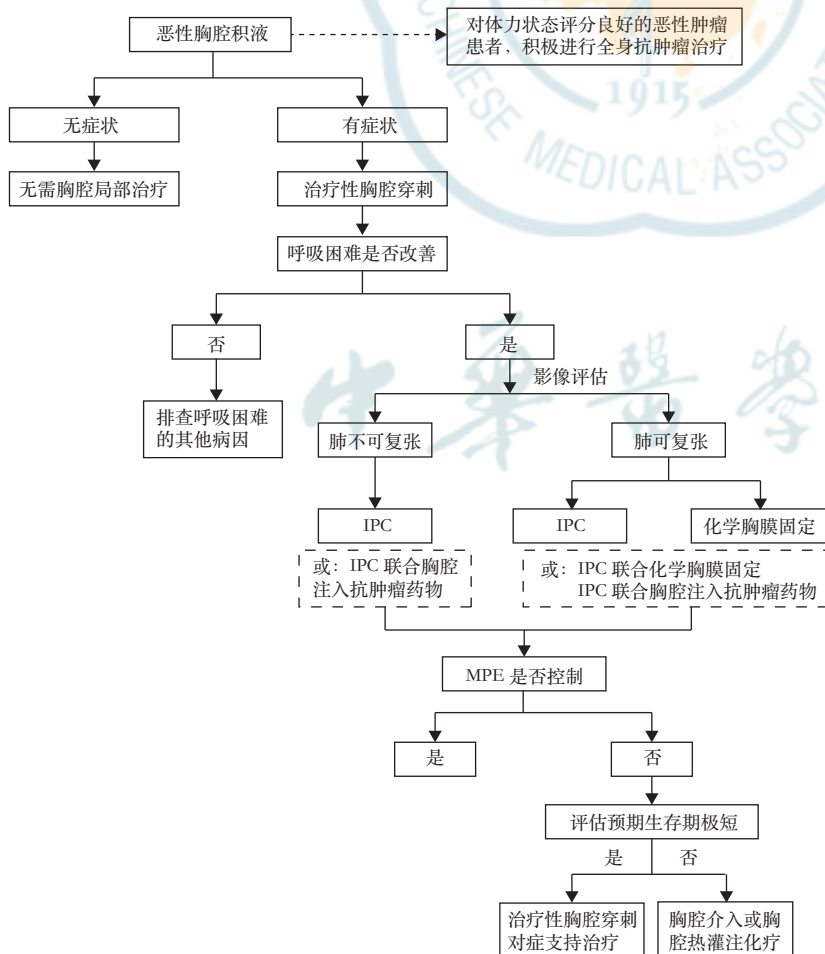


图1 恶性胸腔积液的处理流程图

在抗肿瘤治疗的早期阶段针对 MPE 进行胸腔局部治疗^[27-28];对于无症状的 MPE,无需胸腔局部治疗。

(一)治疗性胸腔穿刺

治疗性胸腔穿刺可在门诊或病房进行,操作简单且相对安全,通常可迅速缓解患者症状。

1. 适用人群:对有呼吸困难症状的疑诊或确诊 MPE 患者,治疗性胸腔穿刺是胸腔局部初步处理措施。治疗性胸腔穿刺也适用于预期生存期极短或无法耐受更具侵入性操作的终末期患者。而对于预后较好的患者,不建议反复胸腔穿刺抽液;反复胸腔穿刺会增加气胸、出血、感染等风险。首次治疗性胸腔穿刺后呼吸困难如果未缓解,要进一步排查潜在病因,如:肺栓塞、癌性淋巴管炎、肺不张、肿瘤堵塞气道、合并感染等。胸腔穿刺排液后应使用胸部 X 线平片或胸部 CT 或超声评估肺是否复张,为制定后续干预措施提供参考^[29]。

2. 禁忌证:无绝对禁忌证;相对禁忌证包括少量积液(壁层胸膜与脏层胸膜之间的距离 $<2\text{ cm}$)、凝血功能障碍、正在接受抗凝治疗等。

3. 注意事项:在超声引导下开展胸腔穿刺术可降低医源性气胸的发生率。超声引导下胸腔穿刺气胸发生率仅 0.97%,而未使用超声引导,气胸发生率高达 8.89%^[30]。对于有症状的 MPE,首次胸腔穿刺排液量一般控制在 800 ml 以内,最多不超过 1 500 ml^[7];对纵隔移位的 MPE 患者,可酌情增加抽液量。排液过程中应缓慢抽液,警惕复张性肺水肿、胸膜反应等并发症。

【推荐意见 2】 对有症状的 MPE,推荐尽早进行胸腔局部治疗,治疗性胸腔穿刺术可作为初始的治疗措施;穿刺排液后评估肺是否可复张,并据此制定后续的治疗措施(1B)。

(二)胸腔置管引流

胸腔置管引流(indwelling pleural catheter, IPC)指置入胸腔引流管,通过间歇性引流积液来维持肺扩张。对于肺可复张的 MPE 患者,2018 年美国胸科协会(American thoracic society, ATS)发表的指南推荐 IPC 和滑石粉胸膜固定术均可作为一线治疗方案^[5],二者疗效相当。

1. 适用人群与禁忌证。IPC 适用人群包括:(1)有症状的 MPE 患者,无论肺是否可复张;(2)无法耐受胸膜固定术;(3)胸膜固定术治疗失败^[31-32]。相对禁忌证包括:(1)未纠正的凝血功能障碍;(2)穿刺部位存在皮肤感染或恶性皮肤疾病^[33-35]。

2. 导管的选择:安置小口径(10~14 F)胸腔引

流管患者的耐受性更好^[36-37],超声引导下安置胸腔引流管具有更好的安全性。

3. 引流频率:推荐每日引流。相较于根据症状的引流,每日引流对促进自发性胸膜固定更有效,并提高生活质量^[38]。与隔日引流的方式相比较,每日引流导致自发性胸膜固定率更高,达到胸膜固定的中位时间也更短,不良事件发生率、生活质量和患者满意度在两组间无显著差异^[39]。尽管每日引流能更有效地促进自发性胸膜固定,但仍要考虑患者意愿,适当调整引流频率。

4. 并发症及其处理:常见并发症包括导管移位、感染等;部分患者可能出现胸膜反应、复张性肺水肿、气胸等。处理:(1)导管移位:可适当退出少许导管,调整位置,仍引流不畅,应重新安置导管。(2)感染:蜂窝织炎、导管出口或导管通道感染时,选用可覆盖皮肤表面常见病原体的抗生素,在充分抗感染治疗未能改善的情况下,建议拔除导管。如果存在胸腔感染,应通过胸腔导管积极引流,选用可覆盖革兰阳性、革兰阴性和厌氧菌的广谱抗生素,并进行胸腔积液培养以寻找病原学证据^[40-42]。对于引流不畅的患者,可考虑胸腔内注入适量链激酶或尿激酶,或组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)联合脱氧核糖核酸酶(DNase),有助于促进积液排出、控制感染^[43-44]。考虑导管通道感染合并胸腔感染时,应使用广谱抗生素并尽早拔除引流管,必要时可在感染得到控制或缓解后重新留置引流管^[42, 45]。(3)胸膜反应:患者平卧,吸氧;必要时给予 0.1% 肾上腺素 0.5 ml 皮下注射。(4)复张性肺水肿:立即停止引流,给予吸氧,心电监护,酌情予利尿剂、强心剂等治疗。(5)气胸:评估严重程度,少量气胸可自行吸收,必要时穿刺排气或行胸腔闭式引流^[46]。(6)导管无引流:首先通过影像学评估积液量,若仍存在较多积液,首先考虑分隔性积液形成或导管内纤维蛋白形成致导管阻塞。导管阻塞时,应用无菌生理盐水冲洗导管;若导管仍无引流,可考虑使用胸腔内纤溶治疗。上述措施均失败后,应考虑拔除和更换导管^[42]。

【推荐意见 3】 无论肺是否可复张,推荐将胸腔置管引流作为 MPE 的一线治疗方法,置管后尽量每日引流(1B)。

(三)胸膜固定术

胸膜固定术是指通过硬化剂使壁层胸膜和脏层胸膜产生广泛的黏连,使胸膜腔闭合,以控制 MPE。



1. 适用人群与禁忌证:实施胸膜固定术应满足:胸腔穿刺排液后影像学评估肺可完全复张,或肺大部分可复张(肺萎陷范围 $<25\%$)^[28]。禁忌证包括:肺不可复张、胸腔内负压明显增高、有再次胸部手术可能、重度慢性阻塞性肺疾病、预期寿命极短^[7, 47-48]。

2. 胸膜硬化剂:首选滑石粉,由于目前国内不生产无菌大颗粒($>15\ \mu\text{m}$)医用滑石粉,滑石粉胸膜固定术尚未在临床常规开展。其他可选择的硬化剂包括聚维酮碘、博来霉素、多西环素、四环素、自体血等^[49-52]。

(1)滑石粉:包括经胸腔镜滑石粉微粒喷洒和经胸腔置管滑石粉匀浆灌注两种方式。经胸腔镜滑石粉微粒喷洒较经胸腔置管滑石粉匀浆灌注方式发生胸腔感染风险更高,而经胸腔置管滑石粉匀浆灌注更容易发生导管移位^[53]。两种方式胸膜固定成功率无显著差异^[49, 54]。如患者有行胸腔镜胸膜活检需要,可优先考虑行经胸腔镜滑石粉微粒喷洒。

胸腔镜滑石粉微粒喷洒操作过程中,根据情况可给予镇痛镇静剂,监测生命体征,常规消毒铺巾,行 1~2 cm 皮肤切口,钝性分离组织,直至胸膜腔后置入胸腔镜,待胸腔积液排尽后,钝性分离黏连带,在胸腔镜直视下使用专用滑石粉喷洒装置将 4~5 g 无菌滑石粉均匀喷洒在胸膜表面,术毕留置闭式引流管,持续负压吸引至少 24 h^[53, 55]。

滑石粉匀浆胸膜固定术操作过程中,选择安置小口径(10~14 F)胸腔引流管^[36, 56-58],排尽胸腔积液,评估肺可复张后,将利多卡因溶液(3 mg/kg;最多 250 mg)注入胸腔,然后将 4~5 g 无菌滑石粉溶于 50 ml 生理盐水后经引流管注入,夹闭引流管 1~2 h,不需翻动、旋转患者^[7, 59]。IPC 与滑石粉胸膜固定术联合治疗有助于实现快速胸膜固定。IPC 后注入滑石粉匀浆,相较于单独留置胸腔导管,胸膜固定成功率显著更高,且不良反应小^[60]。

滑石粉胸膜固定术常见的不良反应包括胸痛、呼吸困难症状加重、发热和导管移位等;此外,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、肺炎和呼吸衰竭也有报道^[48, 53, 61]。

(2)聚维酮碘:聚维酮碘是临床上广泛应用的消毒剂。临床研究证实,相较于滑石粉,聚维酮碘具有相似的胸膜固定成功率,且并发症少^[62-64]。但现有研究的样本量小,还需进一步验证。

(3)博来霉素:博来霉素为糖肽类抗癌物质,机制是在直接杀伤肿瘤细胞的同时引起胸膜炎症反应和粘连,具有轻度的胸膜腔硬化作用。博来霉素 45~60 mg 溶解后,缓慢注入胸腔内,保留 4~6 h 后,抽出残留积液,一般一次可缓解。也可适当追加治疗,每周用药 1 次,总剂量不超过 300 mg^[8]。

(4)多西环素:多西环素属于四环素衍生物,多西环素可作用于胸膜间皮细胞,使转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、白细胞介素(interleukin, IL)-8 等细胞因子表达增加,促使炎症细胞、成纤维细胞在胸膜腔内聚集,诱发炎症反应,最终促使纤维化黏连^[65]。常用剂量为 500~1 000 mg,胸膜固定成功率约为 70%~80%^[66-67]。

3. 胸膜固定术失败后的处理:可考虑留置胸腔引流管^[7]。

【推荐意见 4】 对肺可复张的 MPE,在有条件的单位,推荐行滑石粉胸膜固定术,经胸腔镜滑石粉微粒喷洒或经胸腔置管滑石粉匀浆灌注均可;不具备条件的单位,可选择聚维酮碘、博来霉素、多西环素等胸膜硬化剂(1B)。

【推荐意见 5】 若胸膜固定术失败,建议留置胸腔引流管(2C)。

(四)胸腔内抗肿瘤药物治疗

胸腔内抗肿瘤药物治疗不仅能减少胸腔积液渗出,还可以协同全身抗肿瘤作用。目前胸腔内抗肿瘤药物治疗主要包括:化疗、抗血管生成治疗、生物制剂、免疫治疗、中药等。

1. 化疗:化疗药物可以直接杀灭肿瘤细胞,减少胸腔积液生成,同时还可以刺激化学性胸膜炎形成,导致胸膜粘连,起到胸膜固定术的作用。铂类是常用的化疗药物,包括顺铂、洛铂等。顺铂是第一代铂类药物,常用剂量 30~60 mg/次,溶于 20~50 ml 生理盐水中胸腔内注入。不良反应主要包括胃肠道反应和肾毒性。洛铂是第三代铂类药物,与顺铂相比,对 MPE 的控制率更高,且胃肠道副作用和肾毒性更低;此外,洛铂对于既往接受过其他铂类灌注治疗的患者也有一定疗效^[68-69]。洛铂常用剂量为 30 mg/m²,同地塞米松 10 mg 溶于 30~50 ml 生理盐水中,胸腔内注入,注药后夹管 24 h,使药物充分吸收。1~2 次/周,总疗程 2~4 周^[68]。洛铂最常见的不良反应是白细胞降低、血小板减少及贫血,其次是恶心、呕吐等消化道反应。

【推荐意见 6】 胸腔置管引流后建议酌情注入铂类药物行胸腔内化疗(2B)。



2. 抗血管生成治疗:胸腔内抗血管生成药物包括重组人血管内皮抑制素和贝伐珠单抗。

(1) 重组人血管内皮抑制素:重组人血管内皮抑制素由人血管内皮抑制素改构而来,可作用于肿瘤血管生成相关的多条信号通路,进而重塑肿瘤血管结构使之趋于正常,从而减少浆膜腔积液的产生^[70-71]。一项全国多中心、前瞻性、Ⅲ期随机对照临床研究显示^[72],胸腔内重组人血管内皮抑制素单药灌注治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)优于顺铂单药灌注,尤其是对于血性胸腔积液;该研究还发现,胸腔内重组人血管内皮抑制素与顺铂联合应用具有协同作用,可进一步提高疗效,改善患者生活质量,且不增加化疗药物的不良反应。

重组人血管内皮抑制素常规剂量为 45 mg/次, 20~50 ml 生理盐水稀释后胸腔内注射,可于第 1 天、第 4 天和第 7 天给药,连续给药 3 次为 1 个疗程;如与顺铂联用,顺铂推荐剂量为 40 mg/次^[70]。重组人血管内皮抑制素胸腔内注射常见不良反应包括心律失常、心电图变化、心肌酶谱升高等心脏不良反应,以及恶心、呕吐和腹泻等消化系统不良反应。重组人血管内皮抑制素整体安全性良好,不良反应多为 1~2 级,积极采取支持对症处理可好转或消失^[70]。

(2) 贝伐珠单抗:贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体,能与血管内皮生长因子(VEGF)特异性结合,阻断 VEGF 与其在内皮细胞表面受体结合,以抑制肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤细胞增殖。多项研究显示^[73-76],对晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)伴 MPE,胸腔内注射贝伐珠单抗联合化疗对比胸腔内单纯化疗具有更高的胸腔积液控制率,可提高患者生活质量,且耐受性良好。

胸腔注射贝伐珠单抗的剂量为 100~300 mg/次或 5 mg·kg⁻¹·次⁻¹,联合顺铂 30~60 mg 胸腔内注入,也可单药胸腔注入,2~3 周后根据胸腔积液控制情况可重复给药。

【推荐意见 7】 胸腔置管引流后建议酌情注入抗血管生成药物(重组人血管内皮抑制素或贝伐珠单抗)单药或联合顺铂胸腔化疗(2C)。

3. 生物制剂和免疫治疗:常用的生物制剂包括 IL-2、肿瘤坏死因子、干扰素(interferon, IFN)-β、IFN-γ 等。在 MPE 患者中,胸腔注入重组人 IL-2 联合顺铂较顺铂单药治疗,ORR、疾病控制率(disease

control rate, DCR)和生活质量均升高^[77]。重组改构人肿瘤坏死因子单药或联合顺铂胸腔灌注治疗在 MPE 中同样有效^[78-79]。生物反应调节剂红色诺卡菌细胞壁骨架(Nocardia rubra cell wall skeleton, Nr-CWS)^[80],可显著提高患者的免疫功能和生存率,且毒副作用小;但是,对于已经有高热或过敏反应的 MPE 患者应慎用。国内有学者尝试胸腔内注射金黄色葡萄球菌素或香菇多糖等^[81-82],有一定疗效,有待大样本的研究进一步证实。

鉴于刺激胸膜腔肿瘤特异性免疫应答的潜力,胸腔内免疫治疗在 MPE 中的应用一直备受关注,主要包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、免疫细胞治疗和免疫基因治疗。ICI 治疗主要包括靶向 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 药物。目前罕有 MPE 患者对 ICI 治疗反应的临床研究数据,有临床前研究提示胸腔内注射抗 PD-1 单克隆抗体可控制 MPE 和原发肿瘤进展,可能通过增强局部细胞毒性 T 细胞活性和毒性来实现^[83]。有研究尝试在胸腔内注入抗 PD-1 药用来控制 MPE,部分患者有效,但例数较少^[84]。胸腔内使用树突状细胞疫苗、肿瘤浸润淋巴细胞,可能对控制 MPE 有效^[85-89]。此外,胸腔内使用表达胸苷激酶基因的腺病毒载体(aglatimagene besadenovec, AdV-tk)治疗,在 MPE 患者中 DCR 为 71%,效果和耐受性良好^[90]。

【推荐意见 8】 胸腔置管引流后建议酌情采用重组人 IL-2 单药或联合顺铂胸腔注入;胸腔注入其他生物制剂、免疫检查点抑制剂或免疫细胞用于 MPE 可能有效,但缺乏高质量的证据支持,建议谨慎采用,或开展严格的临床研究(2B)。

4. 中药:对比单纯胸腔内化疗,胸腔注入薏苡仁油注射液联合胸腔内化疗治疗 MPE 可以提高胸腔积液控制率、减少不良反应、改善患者生活质量^[91-92]。鸦胆子油联合化疗胸腔注入^[93-94],对比单纯胸腔内化疗,能提高疗效,改善患者生活质量,减少不良反应的发生,但其结论还有待大样本的随机、对照试验进一步证实。

【推荐意见 9】 胸腔置管引流后采用薏苡仁油、鸦胆子油等中药联合化疗药物胸腔注入对控制 MPE 有一定疗效,可酌情应用,但缺乏高质量的证据,建议开展严格的临床研究以搜集可靠证据(2B)。

(五) 内科胸腔镜下介入治疗

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是治



疗恶性肿瘤的一种方法,在食管、支气管、膀胱等腔内肿瘤的治疗中均取得了一定疗效^[95-96]。光动力治疗有助于减少 MPE 的形成,中国呼吸医师协会介入委员会胸膜疾病专业组提出针对病理或细胞学明确的胸膜肿瘤,包括原发性恶性胸膜间皮瘤或胸膜转移瘤,可采取内科胸腔镜下光动力治疗,激光照射剂量区间应根据肿瘤的类型、大小、部位等具体情况经验性制定,操作步骤和操作注意事项可参照 2022 年发表的《内科胸腔镜下光动力治疗胸膜肿瘤的专家共识》^[97]。但光动力效应的多个要素仍处于探索阶段,需更多证据进一步探索在 MPE 患者中的应用及推广^[96-98]。

电刀、氩气刀、冷冻、激光、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)等胸腔内介入治疗可直接杀死肿瘤细胞,减轻肿瘤负荷,促进胸膜粘连,在 MPE 治疗中具有一定前景^[99]。相较于 IPC,在内科胸腔镜下利用热消融,如氩等离子体凝固术(argon plasma coagulation, APC),可显著提高 MPE 的 ORR,延长进展时间,缩短导管留置时间^[100]。射频消融可明显改善患者疼痛及生活质量评分^[101]。国内学者发现,与仅采用胸腔镜胸膜固定术相比,联合经皮射频消融有助于延长 NSCLC 伴 MPE 患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)^[102]。但目前仍缺乏足够的循证医学证据支持进一步临床应用及推广。

【推荐意见 10】 胸腔介入治疗(电刀、氩气刀、冷冻、激光、射频消融等)能使部分 MPE 患者获益,但缺乏高质量的证据,建议有条件的单位,根据患者的具体情况酌情开展,或开展严格的临床研究(2C)。

(六)外科治疗

外科治疗主要包括开胸胸膜切除术、外科胸腔镜下胸膜部分切除术(video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy, VAT-PP)、电视辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracic surgery, VATS)胸膜固定术和 VATS 机械性胸膜固定术等。胸膜切除术创伤大,术后并发症多,临床极少用于 MPE 的治疗。VATS 胸膜固定术的优点是一次性排出胸腔积液,不需要反复接受治疗性胸腔穿刺;其次,VATS 可直视胸膜腔,完成较大体积样本的组织活检^[103]。

机械性胸膜固定术指的是通过直接、反复的摩擦壁层胸膜,使胸膜面出现广泛充血至出现渗血点为止,以引起弥漫性炎症反应和纤维增生,最终使胸膜固定。胸腔镜下机械性胸膜固定术

(thoracoscopic mechanical pleurodesis, TMP)用于治疗顽固性 MPE,胸腔积液 pH 值>7.3 时,TMP 和滑石粉胸膜固定术疗效相当^[104-106],但目前尚缺乏更多证据支持其临床广泛应用。正在进行的 AMPLE-3 研究是一项对比接受胸腔置管±滑石粉胸膜固定和 VATS 胸膜固定术(包括滑石粉喷洒和其他多种手术操作技术等)的多中心随机对照研究,期待这项研究的结果为 MPE 的治疗提供更优策略^[107]。

【推荐意见 11】 外科手术治疗 MPE 的价值尚不明确,建议慎重考虑在临床实践中的应用,或开展严格的临床研究(2C)。

(七)胸腔热灌注化疗(hyperthermic intrathoracic chemotherapy, HITHOC)

HITHOC 应用便捷,总体耐受性良好^[108-109]。相较于常温胸腔灌注化疗,HITHOC 显著提升 MPE 控制率、缩短引流管安置时间、延长患者 PFS 和 OS^[110];但相较于滑石粉胸膜固定术,HITHOC 并未延长患者 OS^[111-112]。HITHOC 可作为肺切除术、胸膜切除术/去皮术或减瘤手术的辅助治疗,改善患者预后^[113-115]。但整体而言,证据质量不高,缺乏大样本的前瞻性随机试验。

1. 适用人群与禁忌证:适用于胸膜有弥漫性恶性结节的 MPE 患者^[116];禁忌证包括:(1)心肺功能重度受损;(2)急性感染;(3)伴有发热,体温>38℃;(4)有出血功能障碍;(5)精神病患者等^[116]。

2. 灌注参数:灌注时间 1 h 左右;灌注温度通常控制在 42~45℃之间,一般设置为 43℃^[116-118]。采用循环机治疗时,灌注循环溶液 1 000~1 500 ml;采用外辐射加热治疗时,胸腔内灌注液容量 100~200 ml^[116]。

3. 置管形式:优先考虑胸腔镜辅助下置管,创伤较小且恢复快;B 超引导下置管创伤小、费用低,但穿刺置管风险较大;开胸创伤大,多在肺切除术或胸膜全切/去皮术时使用^[109-110]。

4. 灌注液:常为生理盐水,慎用蒸馏水^[119-120]。

5. 化疗药物:顺铂是最常用的化疗药物,推荐剂量为 150~175 mg/m²,最大耐受剂量 225 mg/m²^[118, 121-123]。可单药,也可联合用药,其他化疗药物可选择洛铂、培美曲塞、博来霉素、丝裂霉素、吉西他滨、重组人血管内皮抑制素等。化疗药物应根据肿瘤类型、药敏情况进行选择,警惕肾损伤、骨髓抑制、胃肠道毒性等不良反应^[121, 124]。



6. 灌注流程:包括置管、热灌注冲洗和热灌注循环化疗 3 个步骤,具体流程参照中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 热疗专家委员会 2020 年发布的《肿瘤热疗中国专家共识》^[116]。

7. 并发症:主要包括恶心、呕吐、食欲减退、骨髓抑制、胸痛和发热等;部分患者会出现心力衰竭、肺水肿和气胸等^[116, 125]。

【推荐意见 12】 对于胸腔置管引流或胸膜固定术后, MPE 仍未控制的患者, 建议在有条件的单位, 酌情考虑行胸腔热灌注化疗 (2B)。

(八) 分隔性 MPE 的治疗

由于恶性肿瘤的生物学特性, 胸腔积液中纤维蛋白的沉积以及化疗药物对脏、壁层胸膜的作用, 使之产生化学性炎症, 形成分隔性 MPE (loculated malignant pleural effusion), 或称包裹性 MPE (encapsulated malignant pleural effusion)。据报道, 约 33.3% 的 MPE 出现多房分隔^[126]。出现分隔性 MPE 时, 由于多房分隔的存在造成胸腔积液难以有效地引流, 不能缓解患者的症状; 也使注入胸腔的药物不能与胸膜充分接触, 降低局部药物的疗效, 从而影响治疗效果和患者预后, 成为 MPE 治疗的难点^[127-128]。

可通过胸部超声和胸部 CT 来判断胸腔积液是否存在多房分隔^[26, 129]。超声识别多房分隔优于胸部 CT^[6]。出现分隔性 MPE 时需要根据患者的病情和症状来决定是否需要将造成分隔的纤维隔离带切割和清除, 便于胸腔积液的有效引流和提高局部药物治疗的疗效。目前常用方法包括经胸腔内注射纤维蛋白溶解剂和经胸腔镜粘连带分离。

1. 胸腔内注射纤维蛋白溶解剂: 胸腔内注射纤维蛋白溶解剂是通过降解胸腔中的纤维蛋白, 降低胸腔积液的黏稠度, 减少胸膜粘连及胸腔分隔, 促进积液排出。

尿激酶和链激酶是最常用的药物^[129-132]。小样本前瞻性观察性研究发现, 胸腔内注入尿激酶或链激酶均可促进分隔性胸腔积液的排出^[130]。但前瞻性、随机双盲试验显示, 对包裹性胸腔积液, 相较于胸腔注入安慰剂, 胸腔内注入尿激酶不能显著改善患者的呼吸困难, 也不能提高胸膜固定成功率, 但可以延长患者 OS^[131]。而一项随机双盲、安慰剂对照研究显示, 对分隔性 MPE, 与安慰剂比较, 胸腔注入链激酶可显著增加积液引流量, 促进肺复张^[132]。尿激酶通常 10~25 万 U/次, 1 次/d 胸腔注入, 连续 3

d; 链激酶通常 25 万 U/次, 1~2 次/d, 连续 3 d。tPA 和 DNase 对分隔性 MPE 有一定的疗效^[133-134], 但缺乏高质量的研究证据。

2. 经胸腔镜粘连带分离: 对于症状明显而不能有效引流的分隔性 MPE 患者, 在胸腔镜下可用活检钳、电刀或氩气刀等工具进行切割、分离和清除纤维隔离带^[100, 135]。通过胸腔镜进行切割分离纤维间隔后直视下注入尿激酶, 对分隔性 MPE 有更好的疗效^[136-137]。胸腔镜存在一定的风险, 如出血、气胸、空气栓塞等, 因此术前需充分评估患者病情和操作风险。

【推荐意见 13】 对于有症状的分隔性 MPE, 建议胸腔内注入纤维蛋白溶解剂 (如链激酶、尿激酶) 来促进积液排出 (2C)。

【推荐意见 14】 对于有症状的分隔性 MPE, 建议在充分评估风险后, 酌情考虑通过胸腔镜清除胸腔内黏连带, 注入纤溶剂来促进排液 (2C)。

四、针对 MPE 的全身抗肿瘤治疗

所有体力状态评分良好的晚期恶性肿瘤伴 MPE 患者, 均应针对原发肿瘤, 根据指南采用相应的全身抗肿瘤治疗。

(一) 化疗

部分肿瘤对化疗敏感, 在接受静脉化疗后, 原发肿瘤退缩, MPE 也会随之得到有效控制。既往的 II 期临床试验结果提示紫杉醇联合卡铂化疗对非鳞 NSCLC 引起的 MPE 有一定治疗效果^[138]。针对小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 伴 MPE 患者, 经一线化疗后, 55% 的患者同侧胸腔积液消失^[139]。而另一项小样本量研究则提示, 伴有 MPE 的 SCLC 患者, 化疗后骨髓抑制更明显, 这可能是由于化疗药物在胸腔积液中积累导致毒性增加^[139-141]。因此, 建议在全身化疗前先引流胸腔积液。

(二) 靶向治疗

在一项单臂、前瞻性研究中, 76 例 MPE 且伴有 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者, 口服吉非替尼治疗^[142], 其中 70 例患者 (92%) 的积液量减少 >50% 且持续 3 个月以上, 但其中 48 例患者出现 MPE 复发。

一项前瞻性单臂 II 期临床研究发现, 奥希替尼联合静滴贝伐珠单抗治疗 EGFR 敏感突变 NSCLC 伴 MPE 患者, 安全性好, 但没有显著延长 PFS^[143]。小样本回顾性研究显示, 对 ALK/ROS1 融合基因阳性 NSCLC 伴 MPE 患者, 接受相应的酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗有一定疗效, 但缺乏 OS 获益的



证据^[144]。

(三) 抗血管生成治疗

常用抗血管生成药物主要包括贝伐珠单抗、阿帕替尼、安罗替尼等。贝伐珠单抗联合铂类化疗是晚期非鳞 NSCLC 的一线治疗方案之一,广泛应用于临床实践。多项研究表明,对于晚期非鳞 NSCLC 伴 MPE,相较于含铂双药化疗,贝伐珠单抗联合化疗作为一线治疗方案可提高 MPE 控制率,且耐受性良好^[138, 145-147]。一项纳入胸膜固定术失败的非鳞 NSCLC 伴 MPE 患者的 II 期单臂研究发现^[148],贝伐珠单抗联合化疗可有效控制 MPE。贝伐珠单抗的不良反应包括高血压、出血、蛋白尿、肠穿孔、血栓栓塞等^[149]。阿帕替尼属于口服小分子抗血管靶向药,两项回顾性研究初步探讨了阿帕替尼联合化疗治疗 MPE 的疗效,均提示联合治疗较单纯化疗能更有效控制 MPE,也更具有持久性,且安全性可接受^[150-151]。安罗替尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,II 期多中心随机对照研究发现,对 SCLC 合并 MPE,安罗替尼组 DCR 为 63%,中位 PFS 2.8 个月,中位 OS 6.5 个月,均显著高于安慰剂组^[152]。

(四) 免疫检查点抑制剂治疗

一项研究纳入伴有 MPE 和不伴 MPE 的 NSCLC,免疫检查点抑制剂单药在伴有 MPE 的 NSCLC 患者中,中位 PFS 和 OS 均更短,提示免疫单药难以控制 MPE,且与 PD-L1 表达无相关性^[153],另一项研究发现,伴有 MPE 的 NSCLC 患者,接受帕博利珠单抗治疗的 PFS 显著更短^[154]。研究发现,伴 MPE 的非鳞 NSCLC 患者,免疫治疗联合化疗的中位 PFS 显著长于免疫检查点抑制剂单药治疗^[155]。

此外,尽管免疫检查点抑制剂在黑色素瘤、食管癌、头颈部鳞状细胞癌等多种肿瘤中获批了适应证^[156-158],但评估免疫治疗在这些肿瘤合并 MPE 中疗效的研究较少。

【推荐意见 15】 对不同恶性肿瘤继发的 MPE,若患者体力状态评分良好,推荐针对原发肿瘤进行全身抗肿瘤治疗(1C)。

撰写组组长:李为民(四川大学华西医院)

顾问:王辰(中国医学科学院北京协和医学院);瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院);陈荣昌(深圳市呼吸疾病研究所);曹彬(中日友好医院);谢灿茂(中山大学附属第一医院);陈良安(解放军总医院);白春学(复旦大学附属中山医院);孙鑫(四川大学华西医院)

执笔:田攀文(四川大学华西医院);李亚伦(四川大学华西医院);周建英(浙江大学医学院附属第一医院);项轶(上海

交通大学医学院附属瑞金医院);应颂敏(浙江大学呼吸疾病研究所);曾运祥(广州医科大学附属第一医院)

参与编写专家(按姓氏拼音排序):曹超(宁波市第一医院);曹勇(华中科技大学同济医学院附属同济医院);陈闽江(北京协和医院);程越(四川大学华西医院);冯靖(天津医科大学总医院);顾其华(中南大学湘雅医院);黄建安(苏州大学附属第一医院);侯刚(中日友好医院);蒋延文(北京大学国际医院);李长毅(重庆医科大学附属第二医院);李丹(四川大学华西医院);李洪娟(四川大学华西医院);李千瑞(四川大学华西医院);李冉(北京大学人民医院);李之曦(四川大学华西医院);梁志欣(解放军总医院);廖槐(中山大学附属第一医院);刘丹(四川大学华西医院);刘丽华(广西医科大学第一附属医院);刘庆华(上海市东方医院/同济大学附属东方医院);刘双林(陆军军医大学第二附属医院);罗汶鑫(四川大学华西医院);罗壮(昆明医科大学第一附属医院);任徽(西安交通大学第一附属医院);宋慧芳(内蒙古自治区人民医院);宋磊(吉林大学第一医院);王爱华(山东大学齐鲁医院);王凯歌(四川大学华西医院);王可(广西医科大学第一附属医院);王苒(安徽医科大学第一附属医院);王涛(遵义医科大学附属医院);王赞峰(中国医科大学附属第一医院);吴学玲(上海交通大学医学院附属仁济医院);向菲(华中科技大学同济医学院附属协和医院);许飞(南昌大学第一附属医院);杨澜(四川大学华西医院);杨萌(中日友好医院);杨拴盈(西安交通大学第二附属医院);曾惠清(厦门大学附属中山医院);张艺(兰州大学第一医院);张苑(同济大学附属上海市肺科医院);赵爽(四川大学华西医院);赵欣(南京医科大学第一附属医院);周国武(中日友好医院);周红梅(南方科技大学医院);朱红(北京大学第三医院);朱雨琦(四川大学华西医院)

文献秘书:曾灏(四川大学华西医院);鲜京宏(四川大学华西医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bashour SI, Mankidy BJ, Lazarus DR. Update on the diagnosis and management of malignant pleural effusions [J]. *Respir Med*, 2022, 196: 106802. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106802.
- [2] Taghizadeh N, Fortin M, Tremblay A. US Hospitalizations for Malignant Pleural Effusions: Data From the 2012 National Inpatient Sample[J]. *Chest*, 2017, 151(4): 845-854. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.010.
- [3] Tian P, Qiu R, Wang M, et al. Prevalence, Causes, and Health Care Burden of Pleural Effusions Among Hospitalized Adults in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2120306. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20306.
- [4] Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score[J]. *Thorax*, 2014, 69(12): 1098-1104. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-



- 205285.
- [5] Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, 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/rccm.201807-1415ST.
 - [6] 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): 1800349. DOI: 10.1183/13993003.00349-2018.
 - [7] Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010[J]. *Thorax*, 2010, 65(Suppl 2): ii32-ii40. DOI: 10.1136/thx.2010.136994.
 - [8] 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.
 - [9] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 中国恶性胸膜间皮瘤临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4): 383-394. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210313-00225.
 - [10] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
 - [11] Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(6): 487-492. DOI: 10.1164/rccm.201203-0465PP.
 - [12] Spella M, Giannou AD, Stathopoulos GT. Switching off malignant pleural effusion formation-fantasy or future? [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(6): 1009-1020. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.05.20.
 - [13] Murthy P, Ekeke CN, Russell KL, et al. Making cold malignant pleural effusions hot: driving novel immunotherapies[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(4): e1554969. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1554969.
 - [14] Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura[J]. *Thorax*, 1966, 21(5): 437-443. DOI: 10.1136/thx.21.5.437.
 - [15] Yano S, Shinohara H, Herbst RS, et al. Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(6): 1893-1903. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64828-6.
 - [16] Moschos C, Psallidas I, Kollintza A, et al. The angiopoietin/Tie2 axis mediates malignant pleural effusion formation[J]. *Neoplasia*, 2009, 11(3): 298-304. DOI: 10.1593/neo.81480.
 - [17] Yano S, Herbst RS, Shinohara H, et al. Treatment for malignant pleural effusion of human lung adenocarcinoma by inhibition of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase phosphorylation [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(3): 957-965.
 - [18] Maa HC, Chao TT, Wang CY, et al. VEGF-D as a marker in the aid of malignant metastatic pleural effusion diagnosis [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(3): 209-214. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000079.
 - [19] Huang ZY, Shao MM, Zhang JC, et al. Single-cell analysis of diverse immune phenotypes in malignant pleural effusion [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6690. DOI: 10.1038/s41467-021-27026-9.
 - [20] Zamboni MM, da Silva CT Jr, Baretta R, et al. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion[J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 29. DOI: 10.1186/s12890-015-0025-z.
 - [21] Mishra EK, Muruganandan S, Clark A, et al. Breathlessness Predicts Survival in Patients With Malignant Pleural Effusions: Meta-analysis of Individual Patient Data From Five Randomized Controlled Trials[J]. *Chest*, 2021, 160(1): 351-357. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.052.
 - [22] Bielsa S, Salud A, Martínez M, et al. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion[J]. *Eur J Intern Med*, 2008, 19(5): 334-339. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.09.014.
 - [23] Davidson B, Elstrand MB. Clinicopathological prognostic parameters in patients with tubo-ovarian carcinoma effusions[J]. *Cytopathology*, 2022, 33(4): 479-492. DOI: 10.1111/cyt.13126.
 - [24] Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 930-939. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30294-8.
 - [25] Molina S, Martinez-Zayas G, Sainz PV, et al. Breast and lung effusion survival score models: improving survival prediction in patients with malignant pleural effusion and metastasis[J]. *Chest*, 2021, 160(3): 1075-1094. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.059.
 - [26] 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.
 - [27] Chiang KY, Ho JC, Chong P, et al. Role of early definitive management for newly diagnosed malignant pleural effusion related to lung cancer[J]. *Respirology*, 2020, 25(11): 1167-1173. DOI: 10.1111/resp.13812.
 - [28] Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease[J]. *Thorax*, 2023, 78(Suppl 3): s1-s42. DOI: 10.1136/thorax-2022-219784.
 - [29] Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions[J]. *Eur Respir J*, 2001, 18(2): 402-419. DOI: 10.1183/09031936.01.00225601.
 - [30] Cavanna L, Mordenti P, Berté R, et al. Ultrasound guidance reduces pneumothorax rate and improves safety of thoracentesis in malignant pleural effusion: report on 445 consecutive patients with advanced cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 139. DOI: 10.1186/1477-7819-12-139.
 - [31] Tremblay A, Mason C, Michaud G. Use of tunnelled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(4): 759-762. DOI: 10.1183/09031936.00164706.
 - [32] Pien GW, Gant MJ, Washam CL, et al. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion[J]. *Chest*, 2001, 119(6): 1641-1646. DOI: 10.1378/chest.119.6.1641.
 - [33] Cantey EP, Walter JM, Corbridge T, et al. Complications of thoracentesis: incidence, risk factors, and strategies for



- prevention[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(4):378-385. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000285.
- [34] Azoulay E. Pleural effusions in the intensive care unit[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2003, 9(4): 291-297. DOI: 10.1097/00063198-200307000-00008.
- [35] Syer T, Walker S, Maskell N. The use of indwelling pleural catheters for the treatment of malignant pleural effusions [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(7): 659-664. DOI: 10.1080/17476348.2019.1627203.
- [36] Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, et al. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions[J]. *Chest*, 2001, 120(1):19-25. DOI: 10.1378/chest.120.1.19.
- [37] Thethi I, Ramirez S, Shen W, et al. Effect of chest tube size on pleurodesis efficacy in malignant pleural effusion: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(1): 355-362. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.134.
- [38] Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(9): 671-680. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30288-1.
- [39] Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized Trial of Pleural Fluid Drainage Frequency in Patients with Malignant Pleural Effusions. The ASAP Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(8): 1050-1057. DOI: 10.1164/rccm.201607-1404OC.
- [40] Fysh E, Tremblay A, Feller-Kopman D, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study[J]. *Chest*, 2013, 144(5):1597-1602. DOI: 10.1378/chest.12-3103.
- [41] Bibby AC, Clive AO, Slade GC, et al. Survival in patients with malignant pleural effusions who developed pleural infection: a retrospective case review from six UK centers [J]. *Chest*, 2015, 148(1): 235-241. DOI: 10.1378/chest.14-2199.
- [42] Miller C, Chrissian AA, Lee Y, et al. Key highlights from the American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology Evidence-Informed Guidelines and Expert Panel Report for the management of indwelling pleural catheters[J]. *Chest*, 2021, 159(3):920-923. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.282.
- [43] Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 518-526. DOI: 10.1056/NEJMoa1012740.
- [44] Chaddha U, Agrawal A, Feller-Kopman D, et al. Use of fibrinolytics and deoxyribonuclease in adult patients with pleural empyema: a consensus statement[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(9): 1050-1064. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30533-6.
- [45] Gilbert CR, Wahidi MM, Light RW, et al. Management of Indwelling Tunneled Pleural Catheters: A Modified Delphi Consensus Statement[J]. *Chest*, 2020, 158(5):2221-2228. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.594.
- [46] 苗凯玲, 侯惠如. 胸腔置管引流治疗恶性胸腔积液的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(12): 1182-1185. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.12.025.
- [47] Porkhanov VA. Videothoracoscopy for diagnosis and treatment of respiratory tract diseases[J]. *Probl Tuberk*, 1997, (6):27-32.
- [48] ATS. Management of malignant pleural effusions[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(5): 1987-2001. DOI: 10.1164/ajrccm.162.5.ats8-00.
- [49] Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 4(4): CD010529. DOI: 10.1002/14651858.CD010529.pub3.
- [50] Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: an updated network meta-analysis[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(160):210025. DOI: 10.1183/16000617.0025-2021.
- [51] Keeratchananont W, Kaewdech A, Keeratchananont S. Efficacy and safety profile of autologous blood versus talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a randomized controlled trial[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12: 1753466618816625. DOI: 10.1177/1753466618816625.
- [52] Dikensoy O, Light RW. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, 11(4): 340-344. DOI: 10.1097/01.mcp.0000166587.24127.91.
- [53] Bhatnagar R, Piotrowska H, Laskawiec-Szkonter M, et al. Effect of thoracoscopic talc poudrage vs talc slurry via chest tube on pleurodesis failure rate among patients with malignant pleural effusions: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(1): 60-69. DOI: 10.1001/jama.2019.19997.
- [54] Bhatnagar R, Luengo-Fernandez R, Kahan BC, et al. Thoracoscopy and talc poudrage compared with intercostal drainage and talc slurry infusion to manage malignant pleural effusion: the TAPPS RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2020, 24(26): 1-90. DOI: 10.3310/hta24260.
- [55] Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4 Pt 1): 1445-1449. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.2002030.
- [56] Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, et al. Effect of opioids vs NSAIDs and larger vs smaller chest tube size on pain control and pleurodesis efficacy among patients with malignant pleural effusion: the TIME1 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(24): 2641-2653. DOI: 10.1001/jama.2015.16840.
- [57] Saffran L, Ost DE, Fein AM, et al. Outpatient pleurodesis of malignant pleural effusions using a small-bore pigtail catheter[J]. *Chest*, 2000, 118(2): 417-421. DOI: 10.1378/chest.118.2.417.
- [58] Hayek SM, Lawrence MM. Size matters in chest tubes-efficacy of analgesia and pleurodesis in patients with malignant pleural effusion[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12):1643-1644. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1148.
- [59] Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, et al. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis[J]. *Lung Cancer*, 2002, 36(1):77-81. DOI: 10.1016/s0169-5002(01)00475-5.
- [60] Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for



- malignant effusion[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1313-1322. DOI: 10.1056/NEJMoa1716883.
- [61] Thomas R, Fysh E, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: the AMPLE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1903-1912. DOI: 10.1001/jama.2017.17426.
- [62] Neto JD, de Oliveira SF, Vianna SP, et al. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions[J]. *Respirology*, 2010, 15(1): 115-118. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01663.x.
- [63] Matus I, Ho P. Ambulatory iodopovidone instillation via indwelling pleural catheters for malignant pleural effusions[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2019, 26(4): 290-292. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000599.
- [64] Muthu V, Dhooria S, Sehgal IS, et al. Iodopovidone pleurodesis for malignant pleural effusions: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(8): 4733-4742. DOI: 10.1007/s00520-021-06004-3.
- [65] Lee YC, Lane KB, Zoia O, et al. Transforming growth factor-beta induces collagen synthesis without inducing IL-8 production in mesothelial cells[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(2):197-202. DOI: 10.1183/09031936.03.00086202.
- [66] Rafiei R, Yazdani B, Ranjbar SM, et al. Long-term results of pleurodesis in malignant pleural effusions: Doxycycline vs Bleomycin[J]. *Adv Biomed Res*, 2014, 3: 149. DOI: 10.4103/2277-9175.137831.
- [67] Porcel JM, Salud A, Nabal M, et al. Rapid pleurodesis with doxycycline through a small-bore catheter for the treatment of metastatic malignant effusions[J]. *Support Care Cancer*, 2006, 14(5): 475-478. DOI: 10.1007/s00520-005-0001-x.
- [68] 闵诗惠, 郑强强, 张白露, 等. 洛铂与顺铂胸腔灌注化疗治疗恶性胸腔积液的疗效及不良反应的 Meta 分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(2): 90-98. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.03.
- [69] 吕金燕, 韩佩妍, 韩传军, 等. 洛铂腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液的临床观察及安全性研究[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 6(6): 16-19. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2013.06.005.
- [70] 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.
- [71] Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5): 594-607. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.015.
- [72] 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.
- [73] Du N, Li X, Li F, et al. Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6):2332-2340. DOI: 10.3892/or.2013.2349.
- [74] Qi N, Li F, Li X, et al. Combination use of paclitaxel and avastin enhances treatment effect for the NSCLC patients with malignant pleural effusion[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(47): e5392. DOI: 10.1097/MD.00000000000005392.
- [75] Zhou Z, Li H, Hu D, et al. Clinical efficacy of bevacizumab combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion and ascites caused by lung cancer: a randomized trial[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10): 10575-10583. DOI: 10.21037/apm-21-2623.
- [76] 刘玉杰, 田攀文. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌所致恶性胸腔积液的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(2): 118-124. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.07.
- [77] Han L, Jiang Q, Yao W, et al. Thoracic injection of low-dose interleukin-2 as an adjuvant therapy improves the control of the malignant pleural effusions: a systematic review and meta-analysis base on Chinese patients[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 725. DOI: 10.1186/s12885-018-4581-5.
- [78] Li Q, Sun W, Yuan D, et al. Efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor application for the treatment of malignant pleural effusion caused by lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1): 136-139. DOI: 10.1111/1759-7714.12296.
- [79] Fu T, Lin Y, Zeng Q, et al. Thoracic perfusion of recombinant mutant human tumor necrosis factor (rmhTNF) can be considered as a good adjunct in the treatment of malignant pleural effusion caused by lung cancer[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):175. DOI: 10.1186/s12890-020-01210-x.
- [80] Wu J, He B, Miao M, et al. Enhancing Natural Killer Cell-Mediated Cancer Immunotherapy by the Biological Macromolecule *Nocardia rubra* Cell-Wall Skeleton[J]. *Pathol Oncol Res*, 2022, 28: 1610555. DOI: 10.3389/pore.2022.1610555.
- [81] 冯丹, 刘佳丽, 许崇安. 香菇多糖治疗恶性胸腔积液随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(20): 1620-1623.
- [82] 孙成英, 王荔枝. 微创置管加高聚金葡素胸腔内注射治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液疗效观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2007, 10(1):61-63.
- [83] Liu Y, Wang L, Song Q, et al. Intrapleural nano-immunotherapy promotes innate and adaptive immune responses to enhance anti-PD-L1 therapy for malignant pleural effusion[J]. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17(2):206-216. DOI: 10.1038/s41565-021-01032-w.
- [84] Li X, Wu G, Chen C, et al. Intrapleural Injection of anti-PD1 antibody: a novel management of malignant pleural effusion[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 760683. DOI: 10.3389/fimmu.2021.760683.
- [85] Chang GC, Lan HC, Juang SH, et al. A pilot clinical trial of vaccination with dendritic cells pulsed with autologous tumor cells derived from malignant pleural effusion in patients with late-stage lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(4):763-771. DOI: 10.1002/cncr.20843.
- [86] Morisaki T, Matsumoto K, Kuroki H, et al. Combined immunotherapy with intracavitary injection of activated lymphocytes, monocyte-derived dendritic cells and low-dose OK-432 in patients with malignant effusion[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(6a):4459-4465.
- [87] He Z, Wang S, Qiao G, et al. Clinical efficacy of intra-cavitary infusions of autologous dendritic cell/cytokine-induced killer cell products for the treatment of refractory malignant pleural effusions and



- ascites[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(7):3940-3952.
- [88] Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma[J]. Front Immunol, 2020, 11:2105. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02105.
- [89] Chu H, Du F, Gong Z, et al. Better clinical efficiency of TILs for malignant pleural effusion and ascites than cisplatin through intrapleural and intraperitoneal infusion[J]. Anticancer Res, 2017, 37(8): 4587-4591. DOI: 10.21873/anticancer.11857.
- [90] Aggarwal C, Haas AR, Metzger S, et al. Phase I study of intrapleural gene-mediated cytotoxic immunotherapy in patients with malignant pleural effusion[J]. Mol Ther, 2018, 26(5): 1198-1205. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.02.015.
- [91] Zhu G, Wang X, Li J, et al. Evaluation of efficacy and safety for kanglaite injection in the control of the malignant pleural effusions via thoracic perfusion: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 694129. DOI: 10.3389/fphar.2021.694129.
- [92] Lu T, Yu J, Gao R, et al. Chinese patent medicine kanglaite injection for non-small-cell lung cancer: An overview of systematic reviews[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302(Pt A): 115814. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115814.
- [93] Fuhong D, Xiang G, Haiying L, et al. Evaluation of efficacy and safety for *Brucea javanica* oil emulsion in the control of the malignant pleural effusions via thoracic perfusion [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 411. DOI: 10.1186/s12885-018-4328-3.
- [94] Shi R, Wu Z, Wang H, et al. Investigation on the efficiency of *Brucea javanica* oil emulsion injection with chemotherapy for treating malignant pleural effusion: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 998218. DOI: 10.3389/fphar.2022.998218.
- [95] Nguyen K, Khachemoune A. An update on topical photodynamic therapy for clinical dermatologists[J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(8): 732-744. DOI: 10.1080/09546634.2019.1569752.
- [96] 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专业委员会. 食管癌光动力治疗临床应用专家共识[J]. 食管疾病, 2020, 2(1):1-7. DOI: 10.15926/j.cnki.issn2096-7381.2020.01.001.
- [97] 中国呼吸医师协会介入委员会胸膜疾病专业组. 内科胸腔镜下光动力治疗胸膜肿瘤的专家共识[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(5): 615-620. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2022.05.001.
- [98] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4):250-281. DOI: 10.3322/caac.20114.
- [99] Kodama H, Yamakado K, Hasegawa T, et al. Radiofrequency Ablation Using a Multiple-Electrode Switching System for Lung Tumors with 2.0 - 5.0 - cm Maximum Diameter: Phase II Clinical Study[J]. Radiology, 2015, 277(3):895-902. DOI: 10.1148/radiol.2015141153.
- [100] Mai Z, Feng B, He Q, et al. Medical Thoracoscopic Thermal Ablation Therapy for Metastatic Pleural Tumors with Malignant Effusion: An Exploratory Retrospective Study [J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 9349-9360. DOI: 10.2147/IJGM.S339596.
- [101] 沈柏儒, 宋长山, 吴旭辉, 等. 超声引导射频消融联合胸腔靶向灌注对肺癌恶性胸腔积液的疗效及生存质量的影响[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(4):363-366. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2021.04.019.
- [102] Liu B, Liu L, Hu M, et al. Effect of percutaneous radiofrequency ablation after thoracoscopic pleurodesis for treating non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion and/or pleural dissemination [J]. Thorac Cancer, 2016, 7(5): 549-555. DOI: 10.1111/1759-7714.12367.
- [103] Fitzgerald DB, Koegelenberg C, Yasufuku K, et al. Surgical and non-surgical management of malignant pleural effusions[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(1): 15-26. DOI: 10.1080/17476348.2018.1398085.
- [104] Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26(2):432-436. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.03.010.
- [105] Hojski A, Leitgeb M, Crnjac A. Release of growth factors after mechanical and chemical pleurodesis for treatment of malignant pleural effusion: a randomized control study [J]. Radiol Oncol, 2015, 49(4): 386-394. DOI: 10.1515/raon-2015-0002.
- [106] Crnjac A. The significance of thoracoscopic mechanical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusions[J]. Wien Klin Wochenschr, 2004, 116 Suppl 2: 28-32.
- [107] Fitzgerald DB, Sidhu C, Budgeon C, et al. Australasian Malignant PLeural Effusion (AMPLE)-3 trial: study protocol for a multi-centre randomised study comparing indwelling pleural catheter ($\pm$ talc pleurodesis) versus video-assisted thoracoscopic surgery for management of malignant pleural effusion[J]. Trials, 2022, 23(1): 530. DOI: 10.1186/s13063-022-06405-7.
- [108] Liu L, Zhang N, Min J, et al. Retrospective analysis on the safety of 5, 759 times of bedside hyperthermic intra-peritoneal or intra-pleural chemotherapy (HIPEC) [J]. Oncotarget, 2016, 7(16): 21570-21578. DOI: 10.18632/oncotarget.7622.
- [109] Feng X, Zhu L, Xiong X, et al. Therapeutical effect of intrapleural perfusion with hyperthermic chemotherapy on malignant pleural effusion under video-assisted thoracoscopic surgery[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 34(4): 479-485. DOI: 10.1080/02656736.2017.1340676.
- [110] Cao Y, Zhang Q, Huang Z, et al. Better effect of intrapleural perfusion with hyperthermic chemotherapy by video-assisted thoracoscopic surgery for malignant pleural effusion treatment compared to normothermic chemoperfusion of the pleural cavity[J]. Cancer Med, 2022, 11(2):348-357. DOI: 10.1002/cam4.4450.
- [111] Zhou H, Wu W, Tang X, et al. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(1): e5532. DOI: 10.1097/MD.00000000000005532.
- [112] Kleontas A, Sioga A, Pandria N, et al. Clinical factors affecting the survival of patients diagnosed with non-small cell lung cancer and metastatic malignant pleural effusion, treated with hyperthermic intrathoracic chemotherapy or chemical talc pleurodesis: a monocentric, prospective, randomized trial[J]. J Thorac



- Dis, 2019, 11(5): 1788-1798. DOI: 10.21037/jtd.2019.05.25.
- [113] Işık AF, Sanlı M, Yılmaz M, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion chemotherapy in subjects with metastatic pleural malignancies[J]. *Respir Med*, 2013, 107(5): 762-767. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.01.010.
- [114] Karampinis I, Dionysopoulou A, Galata C, et al. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy for the treatment of malignant pleural effusion caused by breast and ovarian cancer: A systematic literature review and pooled analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(7): 883-888. DOI: 10.1111/1759-7714.14361.
- [115] Migliore M, Nardini M. Does cytoreduction surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy prolong survival in patients with N0-N1 nonsmall cell lung cancer and malignant pleural effusion? [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153):190018. DOI: 10.1183/16000617.0018-2019.
- [116] 中国临床肿瘤学会肿瘤热疗专业委员会, 中日医学科技交流协会热疗专业委员会, 中华医学会放疗分会热疗学组. 肿瘤热疗中国专家共识[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1): 1-10. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.001.
- [117] Cameron RB, Hou D. Intraoperative hyperthermic chemotherapy perfusion for malignant pleural mesothelioma: an in vitro evaluation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(2): 496-504. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.10.042.
- [118] Sakaguchi H, Ishida H, Nitanda H, et al. Pharmacokinetic evaluation of intrapleural perfusion with hyperthermic chemotherapy using cisplatin in patients with malignant pleural effusion[J]. *Lung Cancer*, 2017, 104: 70-74. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.12.015.
- [119] Ba M, Long H, Wang Y, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion using distilled water at 48 °C for malignant pleural effusion[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(12): 2005-2012. DOI: 10.1007/s00432-013-1526-x.
- [120] 康明强, 周嵩, 林培裘, 等. 循环胸腔热灌注治疗肺癌胸水及其机制探讨[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(19): 1176-1179.
- [121] Hod T, Freedberg KJ, Motwani SS, et al. Acute kidney injury after cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative cisplatin chemotherapy for malignant pleural mesothelioma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(4): 1510-1518. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.05.033.
- [122] Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(4): 955-963. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.037.
- [123] Markowiak T, Larisch C, Hofmann HS, et al. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC): narrative review of the current literature, recommendations and future studies[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(11): 955. DOI: 10.21037/atm-20-5444.
- [124] Chen L, Zhu X, Li D, et al. Effect of thoracic hyperthermic perfusion with recombinant human endostatin plus nedaplatin in treating pleural effusion in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(6): 2643-2649.
- [125] 韩爽, 王慧敏, 陈旭芳. 胸腔热灌注联合静脉化疗治疗晚期非小细胞肺癌合并胸腔积液的临床效果[J]. *临床医学研究* 与实践, 2023, 8(6): 43-46. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202306012.
- [126] Gong L, Huang G, Huang Y, et al. Medical Thoracoscopy for the Management of Exudative Pleural Effusion: A Retrospective Study[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2020, 13: 2845-2855. DOI: 10.2147/RMHP.S287758.
- [127] Koegeleberg C, Shaw JA, Irusen EM, et al. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12: 1753466618785098. DOI: 10.1177/1753466618785098.
- [128] Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 55(1): 116-132. DOI: 10.1093/ejcts/ezy258.
- [129] Hsu LH, Soong TC, Feng AC, et al. Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(5): 460-467. DOI: 10.1016/S1556-0864(15)31612-9.
- [130] Saxena K, Maturu VN. A Comparative Study of the Safety and Efficacy of Intrapleural Fibrinolysis With Streptokinase and Urokinase in the Management of Loculated Pleural Effusions[J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e26271. DOI: 10.7759/cureus.26271.
- [131] Mishra EK, Clive AO, Wills GH, et al. Randomized controlled trial of urokinase versus placebo for nondraining malignant pleural effusion[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(4): 502-508. DOI: 10.1164/rccm.201704-0809OC.
- [132] Saydam O, Karapinar K, Gokce M, et al. The palliative treatment with intrapleural streptokinase in patients with multiloculated malignant pleural effusion: a double-blind, placebo-controlled, randomized study[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(6): 612. DOI: 10.1007/s12032-015-0612-0.
- [133] Thomas R, Piccolo F, Miller D, et al. Intrapleural Fibrinolysis for the Treatment of Indwelling Pleural Catheter-Related Symptomatic Loculations: A Multicenter Observational Study[J]. *Chest*, 2015, 148(3): 746-751. DOI: 10.1378/chest.14-2401.
- [134] Chan C, Sekowski V, Zheng B, et al. Combination Tissue Plasminogen Activator and DNase for Loculated Malignant Pleural Effusions: A Single-center Retrospective Review[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2023, 30(3): 238-243. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000871.
- [135] Liu JY, Xiong L, Zhang M, et al. Medical thoracoscopy in China-the present status and the future[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(2): 406-413. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.39.
- [136] Terashita S, Kawachi H, Horikawa S, et al. Intrapleural Urokinase Directly Under Medical Thoracoscopy for the Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma With Severe Multiloculated Pleural Effusions[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2019, 26(2): e26-e27. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000576.
- [137] Stirpe E, Bardaro F, Köhl J. Intracavitary fibrinolysis directly under vision during medical thoracoscopy: a case report[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2022, 93(3). DOI: 10.4081/monaldi.2022.2400.
- [138] Tamiya M, Tamiya A, Yamadori T, et al. Phase2 study of bevacizumab with carboplatin-paclitaxel for non-small



- cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 676. DOI: 10.1007/s12032-013-0676-7.
- [139] Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(7): 723-727. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31817c606a.
- [140] Herrstedt J, Clementsen P, Hansen OP. Increased myelosuppression during cytostatic treatment and pleural effusion in patients with small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1992, 28A(6-7): 1070-1073. DOI: 10.1016/0959-8049(92)90459-f.
- [141] Light RW. Pleural diseases[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2003, 9(4): 251-253. DOI: 10.1097/00063198-200307000-00001.
- [142] Lin JB, Lai FC, Li X, et al. Sequential treatment strategy for malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer with the activated epithelial growth factor receptor mutation[J]. *J Drug Target*, 2017, 25(2): 119-124. DOI: 10.1080/1061186X.2016.1200590.
- [143] Hibino M, Hiranuma O, Takemura Y, et al. Osimertinib and Bevacizumab Cotreatment for Untreated EGFR-Mutated NSCLC With Malignant Pleural or Pericardial Effusion (SPIRAL II): A Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Clinical Trial[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(12): 100424. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100424.
- [144] Yao Y, Peng M, Shen Q, et al. Detecting EGFR mutations and ALK/ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer using malignant pleural effusion samples[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 193-202. DOI: 10.1111/1759-7714.12932.
- [145] Tao H, Meng Q, Li M, et al. Outcomes of bevacizumab combined with chemotherapy in lung adenocarcinoma-induced malignant pleural effusion[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(2): 298-304. DOI: 10.1111/1759-7714.12582.
- [146] Tamiya M, Tamiya A, Suzuki H, et al. Phase 2 study of bevacizumab plus carboplatin/nab-paclitaxel followed by bevacizumab plus nab-paclitaxel for non-squamous non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1106-1112. DOI: 10.1007/s10637-021-01076-8.
- [147] Usui K, Sugawara S, Nishitsuji M, et al. A phase II study of bevacizumab with carboplatin-pemetrexed in non-squamous non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions: North East Japan Study Group Trial NEJ013A[J]. *Lung Cancer*, 2016, 99: 131-136. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.07.003.
- [148] Noro R, Kobayashi K, Usuki J, et al. Bevacizumab plus chemotherapy in nonsquamous non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion uncontrolled by tube drainage or pleurodesis: A phase II study North East Japan Study group trial NEJ013B[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7): 1876-1884. DOI: 10.1111/1759-7714.13472.
- [149] 刘玉杰, 田攀文. 抗血管生成治疗在恶性胸腔积液中的应用进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(3): 208-212. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0818.
- [150] 王琳, 王天昶, 陈玲. 阿帕替尼治疗恶性胸腔积液的近期疗效-成本及安全性评价分析 [J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(6): 1229-1231. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.06.038.
- [151] 张倩倩, 李明君. 阿帕替尼辅助治疗晚期肺癌相关恶性胸腔积液患者的效果 [J]. *河南医学研究*, 2022, 31(5): 889-892. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2022.05.033.
- [152] Liu Y, Cheng Y, Wang Q, et al. Effectiveness of anlotinib in patients with small-cell lung cancer and pleural effusion: Subgroup analysis from a randomized, multicenter, phase II study[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(22): 3039-3045. DOI: 10.1111/1759-7714.14176.
- [153] Shibaki R, Murakami S, Shinno Y, et al. Malignant pleural effusion as a predictor of the efficacy of anti-PD-1 antibody in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(4): 815-822. DOI: 10.1111/1759-7714.13004.
- [154] Kawachi H, Tamiya M, Tamiya A, et al. Association between metastatic sites and first-line pembrolizumab treatment outcome for advanced non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(1): 211-218. DOI: 10.1007/s10637-019-00882-5.
- [155] Kawachi H, Tamiya M, Taniguchi Y, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitor with or without chemotherapy for nonsquamous NSCLC with malignant pleural effusion: a retrospective multicenter cohort study [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(7): 100355. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100355.
- [156] Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage II B or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10336): 1718-1729. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.
- [157] Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35): 4138-4148. DOI: 10.1200/JCO.20.01888.
- [158] Burtess B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1915-1928. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.

