

· 专家共识 ·

陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识 (2021 版)

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

【摘要】 本共识所言浆膜腔是指心包腔、胸膜腔及腹膜腔,恶性浆膜腔积液是指浆膜腔积液中经脱落细胞学检查发现恶性细胞或浆膜组织活检病理诊断为恶性肿瘤,它是肿瘤转移的一种特殊表现形式,为晚期恶性肿瘤患者常见合并症之一,大量积液时可严重影响患者生活质量,甚至危及生命。我国与欧美国家之诊疗理念存在明显差异,目前全球尚缺乏明确的恶性浆膜腔积液诊疗指南或规范。我国现有 2014 年发表的《恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识》,不包括恶性心包腔与腹膜腔积液,且部分治疗方法(如滑石粉胸膜固定术)在临床上并未广泛应用。本共识主要分为三大部分,一是介绍了目前全球恶性浆膜腔积液治疗现状,欧美国家治疗核心思想,我国治疗进展;二是详细介绍了该病诊断流程,包括病史询问、临床表现、影像学检查、肿瘤标志物检测,重点说明了脱落细胞学或浆膜组织活检病理检查方法,包括近年来兴起的细胞块石蜡包埋切片技术在分子基因检测方面的应用;三是该病治疗流程,包括局部治疗与系统治疗原则,对普通式抽液/引流联合药物灌注治疗方法的适应证、主要药物推荐、药物剂量、灌注时间、不良反应的预防与处理,以及特殊类型的恶性浆膜腔积液处理方法等进行了详细介绍,对系统治疗原则、全身给药选择亦给予了明确指导;最后简要说明了恶性胸、腹腔积液体外热循环灌注化疗技术的适应证与操作流程。目前,恶性浆膜腔积液诊治的中文期刊报道文献虽众多,但高质量文献极少,更谈不上证据级别,但本共识充分考虑到不同级别的医疗机构条件,具有广泛的普适性、较强的实用性及可操作性。

【关键词】 恶性心包腔积液; 恶性胸膜腔积液; 恶性腹膜腔积液; 体外热循环灌注化疗; 诊断治疗共识

Expert consensus on diagnosis and treatment of malignant serous effusion in Shaanxi Province (2021 version) Professional Committee on Tumor Metastasis of Shaanxi Province Anticancer Association, Professional Committee on Rare Tumors of Shaanxi Province Anticancer Association: Expert Alliance for Diagnosis and Treatment of Malignant Serous Effusion
Corresponding author: Liao Zijun, Email: liaozijun66@sina.com

【Abstract】 The serous cavity mentioned in this consensus refers to the pericardial cavity, pleural cavity, and peritoneal cavity. Malignant serous effusion refers to the detection of malignant cells in the serous effusion through exfoliate cytology or the diagnosis of malignant tumor by serosal tissue biopsy. Malignant serous effusion is a special manifestation of tumor metastasis, and it is one of the common complications of patients with advanced malignant tumors. Large amounts of malignant serous effusion can affect the quality of life seriously and be even life-threatening. The treatment concepts for malignant serous effusion are obviously different between China and European and American. Currently, diagnosis and treatment guidelines or norms are insufficient worldwide. The existing expert consensus on the diagnosis and treatment of malignant serous effusion in China was published in 2014. It does not include pericardial effusion and ascites effusion, and some treatment strategies (such as talcum pleurodesis) are not widely used in clinical

practice. This consensus mainly includes three parts. The first is to introduce the global treatment status and the main treatment concepts in European and American countries, as well as the progress of treatment in China. The second part gives a detailed introduction to the diagnosis process, including medical history, clinical manifestations, imaging examinations, and tumor marker detection. The focus is on the exfoliative cytology and serosal biopsy methods, including the application of paraffin-embedded section technology of cell blocks in molecular genetic testing that has emerged in recent years. The third part discusses the treatment process, including the principles of local and systemic treatment. In terms of local treatment, the indications, main drug recommendations, drug dosage, infusion time, prevention and treatment of adverse reactions, and treatment methods for special types of malignant effusion are introduced in detail for common fluid drainage or drainage combined with drug infusion therapy. In terms of systemic therapy, clear guidance is also given to the principles of systemic therapy and the choice of systemic drug delivery. In the last part, the indications and operating procedures of external thermo-circulation perfusion chemotherapy are explained briefly. At present, although there is a large amount of Chinese literature on the diagnosis and treatment of malignant serous effusions, the quality of the literature is not high, let alone the level of evidence. However, this consensus has fully considered the actual conditions of different levels of medical institutions, and has universal applicability, strong practicability, and maneuverability.

【Key words】 Malignant pericardial effusion; Malignant pleural effusion; Malignant peritoneal effusion; Extracorporeal thermal circulation infusion chemotherapy; Diagnosis and treatment consensus

恶性浆膜腔积液是肿瘤转移的一种特殊表现形式,为晚期恶性肿瘤患者常见合并症之一,大量积液时可严重影响患者生活质量,甚至危及生命。但是目前全球对该病处理理念差别较大,没有统一的标准和共识。本共识充分考虑到不同级别的医疗机构条件,具有广泛的普适性、较强的实用性及可操作性。

一、概述

本共识中“浆膜腔”是指心包腔、胸膜腔、腹膜腔,任何因素造成浆膜腔内液体渗出增多和/或再吸收减少,称为“浆膜腔积液”。病理性浆膜腔积液按病理性质分为“良性浆膜腔积液”与“恶性浆膜腔积液”,按部位可分为心包腔积液、胸膜腔积液与腹膜腔积液。

(一) 浆膜腔积液原发疾病

1. 良性浆膜腔积液

“良性浆膜腔积液”约占所有积液的 50%,其原发病因有感染(如结核、细菌、病毒、真菌、脓胸、寄生虫等),充血性心力衰竭,肺栓塞,肝硬化,低蛋白血症及肾功能不全等,还可见于胶原性血管病、结缔组织病等自身免疫性疾病。

2. 恶性浆膜腔积液

“恶性浆膜腔积液”是浆膜腔积液中经病理检查发现恶性肿瘤细胞(如:腺癌细胞)或经浆膜组织活检病理诊断为恶性肿瘤,约占所有积液的 45%。临床上,几乎所有恶性肿瘤均可并发或继发

“恶性浆膜腔积液”,包括各种类型的白血病、各种类型的淋巴瘤、骨与软组织肿瘤,以及各种癌。恶性浆膜腔积液发病率居前 5 位的原发肿瘤为肺癌(包括小细胞肺癌),乳腺癌,淋巴瘤与白血病,消化系肿瘤(如胃癌、原发性肝癌、胰腺癌、胆囊胆管癌、结直肠癌),生殖系肿瘤(卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌),其他有恶性间皮瘤(胸膜或腹膜)、黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、神经内分泌癌、生殖细胞肿瘤等。

(二) 恶性浆膜腔积液流行病学

1. 恶性心包腔积液

肿瘤心包转移是恶性心包腔积液发生的最主要原因,而原发性心包恶性肿瘤极为少见,尸检发现,原发性恶性心包肿瘤发生率仅为 0.001%~0.060%,主要为心包间皮瘤、纤维肉瘤、血管肉瘤和未成熟畸胎瘤等。

近年来,心脏转移瘤的发生率有逐年增高的趋势,为心脏原发肿瘤的 10~40 倍,大多数患者在生前未能诊断。心脏、心包转移瘤的年龄分布一般为 20~80 岁,以 50~70 岁多见,男女发病比例相当。

在累及心包或心肌的恶性肿瘤中,最常见的原发肿瘤有肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、白血病、胃肠道恶性肿瘤及肉瘤等,尤其以肺癌和乳腺癌最易造成心脏或心包转移。

2. 恶性胸膜腔积液

胸膜是胸内和胸外原发恶性肿瘤最常见的转移

部位,恶性胸膜腔积液即恶性肿瘤的胸膜转移或胸膜原发性恶性肿瘤(如胸膜间皮瘤)所致的胸腔积液。恶性胸膜腔积液是晚期恶性肿瘤常见并发症之一,我国报道占各种原因胸腔积液的25%~39%,国外报道占25%~53%。

引起恶性胸膜腔积液的常见原发肿瘤有胸膜间皮瘤、淋巴瘤、肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、骨及软组织肿瘤、卵巢癌、宫颈癌等^[1],肺癌、乳腺癌和淋巴瘤是最常见的原发肿瘤,其中,肺癌占40%,乳腺癌占25%,淋巴瘤占10%,卵巢癌和胃癌均占5%^[2-4]。

恶性胸膜腔积液中,青年患者占1%~2%,中年患者占30%~40%,老年患者占60%~70%。徐兵河^[5]综合文献指出,引起恶性胸腔积液的原发肿瘤有性别差异,男性中原发肿瘤所致恶性胸腔积液发生率从高到低为肺癌、淋巴瘤、白血病、胃肠道肿瘤、泌尿生殖系肿瘤;女性则依次为乳腺癌、生殖系肿瘤(主要为卵巢癌)、肺癌、淋巴瘤、白血病、胃肠道肿瘤及其他肿瘤。

3. 恶性腹膜腔积液

肿瘤腹膜转移后可导致恶性渗出,形成恶性腹膜腔积液;肿瘤腹膜转移后,80%以上伴发恶性腹膜腔积液,腹水中肿瘤细胞的检出率为60%~85%。

恶性腹膜腔积液常见原发肿瘤为卵巢癌、胃肠道恶性肿瘤、肝胆胰腺恶性肿瘤、子宫内膜癌等。Saif等^[6]报道,有高达20%的恶性腹膜腔积液原发肿瘤不明。

二、恶性浆膜腔积液诊治现状

众所周知,恶性浆膜腔积液是恶性肿瘤发展过程中常见的并发症之一,是肿瘤转移的一种特殊表现形式(非实性占位);尤其是恶性实体肿瘤患者,其出现常提示肿瘤已发展至晚期(临床分期为IV期),无治愈机会。

一般而言,恶性胸腔积液患者的中位生存时间仅为3~12个月^[7];除卵巢癌外,其他肿瘤引起的恶性腹膜腔积液患者的中位生存期为5.7个月,胃肠肿瘤合并恶性腹膜腔积液预后最差,中位生存期仅为3个月^[8]。恶性心包腔积液的预后则更差,多数患者生存期不足1个月。

在临床处理恶性浆膜腔积液的理念上,中国与欧美国家有较大差异。2018年,美国胸科学会/胸外科学会/胸部放射学会(American Thoracic Society/Society of Thoracic Surgery/Society of

Thoracic Radiology, ATS/STS/STR)颁布了《恶性胸膜腔积液临床实践指南》^[9]。该临床实践指南根据PICO(Population, Intervention, Comparator, and Outcomes)提出了7大问题,即:①明确或可疑恶性胸膜腔积液的患者,应该在胸部超声引导下进行胸膜腔干预吗?②明确或可疑恶性胸膜腔积液而无症状的患者,应该进行引流处理吗?③对于有症状的、明确或可疑的、大量恶性胸腔积液患者应该进行胸腔穿刺术和胸腔压力测定吗?④对于有症状(如呼吸困难)的恶性胸膜腔积液伴明确或可疑肺膨胀的患者,既往未进行过治疗,应该将胸腔穿刺置管(thoracic puncture catheterization, TPC)或化学性胸膜固定术作为一线处理方法吗?⑤对于有症状的恶性胸膜腔积液患者,应该选择滑石粉还是滑石浆进行胸膜固定术?⑥伴有肺不张的、有症状的恶性胸膜腔积液的患者,胸膜固定术失败,或包裹性积液,是胸腔置管还是化学性胸膜固定?⑦胸腔置管相关性感染-蜂窝组织炎、管道感染、或胸膜感染,应该单纯抗感染还是抗感染联合引流管移除?参考了74篇文献,一一作答,并提出了处理流程。

2018年,欧洲呼吸学会/欧洲心胸外科学会(European Respiratory Society/European Society for Thoracic Surgery, ERS/EACTS)发表了《恶性胸膜腔积液管理声明》^[10]。该管理声明提出了6大问题,即:①有症状的恶性胸腔积液的最佳治疗方法是什么?②对于合并肺不张的恶性胸膜腔积液最佳处理方法是什么?③如何处理包裹性和局限性胸腔积液?④恶性胸膜腔积液的预后因素有哪些?⑤对治疗(如:化疗、免疫治疗、靶向治疗)敏感的肿瘤患者合并恶性胸膜腔积液在进行胸水处理前应该接受抗肿瘤治疗吗?⑥为了确定治疗方案,应采取组织病理学诊断还是细胞病理学诊断即可?参考了271篇文献,一一作答,并提出了LENT恶性胸膜腔积液预后评分系统。

无论是美国指南,还是欧洲声明,均仅限于恶性胸膜腔积液,未涉及心包腔积液与腹腔积液,其核心理念是对于无肺不张、有症状的恶性胸膜腔积液的处理,欧美国家均以“化学性胸膜固定术”为首选;对于有肺不张、有症状的恶性胸膜腔积液的处理,主张胸膜腔置管引流,不主张药物灌注,待肺膨胀恢复后再行“化学性胸膜固定术”。

2014年,《中华内科杂志》发表了《恶性胸腔

积液诊断与治疗专家共识》^[11], 该共识仅对恶性胸腔积液的诊断与治疗进行了阐述, 共识中所提出的滑石粉胸膜固定术、胸膜粘连松解术、胸膜切除术等创伤较大的治疗方法对于很多美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) - PS 评分较差的晚期患者很难耐受, 因此在真实临床实际中开展并不广泛。

众所周知, 除少数淋巴瘤合并浆膜腔积液外, 实体肿瘤合并浆膜腔积液目前几乎无法实现根治, 主要治疗目的为控制积液增长、减轻症状、提高生活质量、延长生存期, 属于肿瘤缓和医疗范畴。

三、诊断流程

一般而言, “恶性浆膜腔积液” 诊断流程包括临床表现的分析、病史的仔细全面询问、影像学的系统检查、常用血清肿瘤标志物的检验, 组织学、脱落细胞学病理检查、免疫组化检查, 以及必要的分子病理检测等。

良、恶性浆膜腔积液的鉴别对于最终诊断至关重要, 在已明确诊断为“恶性浆膜腔积液”后, 原发肿瘤的寻找与确诊则尤为关键。

(一) 临床表现

此处所指的临床表现只包括浆膜腔积液直接引起的相关症状、体征, 不包括原发疾病临床表现; 通常浆膜腔积液所致的临床表现与积液的性质无明显相关性, 但原发疾病的临床表现有助于积液性质的初步判断, 如进行性消瘦、恶液质等多提示恶性积液的可能。

1. 心包腔积液

心包腔积液症状严重程度与积液量、积液产生的速度有关。少量心包积液常无明显症状, 当心包积液达到 200 ml 以上或积液量迅速增加时, 可出现呼吸困难、心慌、心悸、血压下降等症状, 查体可发现心尖搏动减弱或消失, 心浊音界向两侧扩大, 心音轻而遥远, 心率快; 大量心包腔积液导致心包腔填塞时, 可表现为面色苍白、烦躁不安、胸闷、气短、大汗淋漓等症状, 心音遥远或无法测出, 血压显著低于正常, 可出现低血压休克或心源性猝死。

2. 胸膜腔积液

少量胸膜腔积液时, 可无明显症状或仅有胸痛, 并随呼吸运动疼痛加剧。胸膜腔积液达到 300 ml 以上时, 可感胸闷或轻度气急, 患侧叩诊呈浊音, 呼吸音减弱; 随着积液增多, 胸闷、气急逐

渐加重; 大量胸膜腔积液时, 可出现呼吸困难、心悸, 可伴有气管向健侧移位。双侧大量胸腔积液时, 患者胸闷、气短明显, 无法平卧, 可出现口唇、四肢、甲床发绀, 查体提示双侧呼吸动度减弱, 叩诊实音, 呼吸音微弱或消失, 心率加快。当双侧胸腔积液同时伴有大量心包积液时, 患者猝死风险明显升高。

3. 腹膜腔积液

少量或中量腹膜腔积液时, 可无明显症状; 大量腹膜腔积液时, 患者腹胀明显, 严重者不能平卧, 可伴有呼吸困难; 查体示腹部高度膨隆 (蛙状腹), 移动性浊音阳性, 肠鸣音减弱或亢进, 下肢浮肿, 可伴有尿少等临床表现。

(二) 影像学检查

通常情况下, 浆膜腔积液是通过影像学检查发现, 如超声检查、X 线拍片、CT 扫描等。对于已经发现的浆膜腔积液, 影像学检查的重点在于寻找原发疾病。

就恶性浆膜腔积液而言, 对既往无肿瘤病史的患者, 原发肿瘤寻找的常规影像学检查除超声检查、X 线拍片、CT 扫描、MRI 检查外, 必要时可行全身 PET-CT、骨扫描等检查。

根据影像学检查结果, 可选择性进行鼻咽镜、支气管镜、胃镜、肠镜、膀胱镜、宫腔镜等内镜检查及活检, 或在超声、CT 引导下穿刺活检。大量心包积液胸部 X 线拍片可表现为“烧瓶心”, 胸腔积液可表现为肋膈角变钝、局限性肺不张等, CT、超声可用于恶性浆膜腔积液的辅助诊断和穿刺定位。

(三) 肿瘤标志物检测

虽然目前没有发现绝对恶性浆膜腔积液特异性肿瘤标志物, 但众多相对特异性的肿瘤标志物显著异常对良、恶性浆膜腔积液的鉴别诊断具有重要的辅助诊断作用与参考价值, 如甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP), 前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA), 糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA)-199 等。

无论有无恶性肿瘤病史, 均应常规检测临床常用血清肿瘤标志物, 如 AFP, PSA, 癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA), CA-199, CA-742, CA-153, CA-125, CA-242, NSE, 胃泌素释放肽前体及附睾蛋白等。

肿瘤标志物用于辅助诊断恶性浆膜腔积液虽然敏感性较高、检验方便可行, 但其特异性较低, 无

法准确鉴别良、恶性积液, 仅仅可作为鉴别诊断的参考指标之一。所以积液中肿瘤标志物的检测, 可根据本医疗机构条件及患者意愿而定, 不做强制规定。

(四) 病理学检查

1. 标本采集

浆膜腔积液是胸腔、心包腔和腹腔等体腔内聚集的过量液体, 浆膜腔积液标本可经注射针头抽取、引流管引流、手术中收集或用生理盐水冲洗体腔得到。

(1) 标本送检量建议临床尽可能采集 100 ml 以上的浆膜腔积液送检, 如果临床可获取的样本量 < 100 ml, 则应全部送检。

(2) 标本存放容器

1) 积液标本应存放于硬质不吸水密闭洁净的容器中, 不建议软质引流袋存放及送检。

2) 容器上所附标签内容清晰, 包括患者姓名、性别、年龄、送检科室及住院号、床号等信息, 应注明取样时间, 推荐条形码、二维码等新型标签。

(3) 送检时间

1) 建议浆膜腔积液离体后 30 min 内 (短途运输时间 ≤ 2 h) 送到病理科处理, 如暂时不能送检应将标本冷藏于 1~4 °C 冰箱内, 冷藏时间应 ≤ 24 h, 切勿冷冻保存 (可能造成细胞死亡, 标本作废)。

2) 胸、腹 (盆) 腔冲洗液应立即送检, 不建议冷藏。

3) 标本通常不需要抗凝和预固定处理, 但血性浆膜腔积液建议用 3 U/ml 肝素抗凝。如采用上述抗凝处理, 需在申请单上注明。

4) 重复送检在一定程度上可以提高检测的阳性率, 但同一类样本短期 (1 个月) 内一般送检 ≤ 3 次。

(4) 病理检查申请单填写要求患者基本信息完整, 应填写详细的病史、实验室检查及影像检查结果, 如果有特殊既往史或异常检查结果应及时与病理科医师沟通, 尽可能提供全面的临床信息以供病理科医师诊断时参考。

2. 细胞制片技术

目前使用的浆膜腔积液脱落细胞学制片技术有传统离心涂片、液基细胞学制片技术、细胞块石蜡包埋技术。

(1) 传统离心涂片技术: 送检的胸、腹水 200~500 ml 静置 10~20 min 后, 倒去上层液体; 取 20 ml 瓶底沉淀物置于试管 1 000~2 000 r/min 离心 5 min 后, 将上清液倒去; 将剩余沉淀物 0.5 ml 用滴管混匀; 用滴管吸取混匀的沉淀物滴在载玻片上, 涂片后半潮干状态下用 95% 乙醇固定 10~30 min 后常规 HE 染色。

(2) 液基细胞学制片技术: 将送检的 200~500 ml 积液混匀, 取 50 ml 离心后取沉淀物, 加入红色保存液 15 ml, 混匀后固定 20 min; 再次混匀后离心 5 min, 倒去上清液, 加入 10 ml 蒸馏水, 离心 5 min, 倒去上清液震荡混匀, 上机自动化制片, 巴氏染色。

(3) 细胞块石蜡包埋切片技术取 50 ml 送检积液离心后取沉淀物, 通过使用不同支撑剂使之凝结成块状, 如同组织块; 对血性积液等可将沉淀物加 10 ml 液基保存液或用冰醋酸处理, 去除红细胞黏液等相关背景, 固定包裹后常规脱水、透明、浸蜡制成石蜡包埋块, 切片行 HE 染色、免疫细胞化学染色和特殊染色等。

目前认为细胞蜡块是最理想的脱落细胞制备技术, 其石蜡切片中细胞集中, 一定程度上保留了原有组织结构, 背景着色低, 结果易于判断, 并可同时制作多张切片, 以利于抗体组合应用, 且该方法更具有稳定性, 免疫细胞化学染色效果与常规免疫组化相同, 故较其他细胞涂片具有明显优势^[12]。

3. 细胞形态学诊断

浆膜腔积液中的细胞包括炎性细胞, 如中性粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞等, 间皮细胞, 浆膜腔转移性肿瘤细胞, 以及浆膜腔原发性肿瘤细胞, 最主要的鉴别诊断是区分腺癌细胞与增生的间皮细胞。

(1) 间皮细胞

1) 正常间皮细胞

间皮细胞是浆膜腔积液中最重要成分之一, 细胞形态特征常见单个散在或松散平铺成片, 有时可聚成小的细胞团, 细胞质丰富并有空泡, 呈碱性深染, 间皮细胞的核通常居中或轻度偏位, 呈圆形或卵圆形, 染色质分布均匀呈颗粒状。

2) 反应性间皮细胞

细胞形态特征除具有正常间皮细胞的部分特点外, 反应性间皮较正常间皮细胞大, 多为圆形或卵

圆形,细胞核增大,居中或偏位,染色质不规则,核分裂象可见,细胞质嗜碱性。反应性间皮细胞聚集成团时外观可呈球形或扇形,具光滑的轮廓,也可见“开窗”现象。

(2) 非上皮细胞成分

1) 淋巴细胞在积液中最常见,以小淋巴细胞为主。

2) 中性粒细胞和巨噬细胞是炎症和恶性肿瘤常见的细胞成分。

3) 嗜酸性粒细胞其出现常与变态反应性疾病和寄生虫感染有关。

4) 慢性炎症和肿瘤组织涂片中可见浆细胞。

5) 涂片中出现红细胞,表示局部有渗血或出血,见于恶性肿瘤、结核或穿刺抽液时损伤血管时。

(3) 积液中各类型肿瘤细胞形态特征

恶性浆膜腔积液中的肿瘤细胞大多是转移性肿瘤细胞,原发性肿瘤细胞少见,由于累及胸、腹膜的原发肿瘤多是周围型肺癌、胃肠道癌、肝细胞癌及卵巢癌等,故积液中肿瘤细胞 80% 以上来自腺癌;少数为鳞状细胞癌、小细胞癌及淋巴瘤。

1) 腺癌

转移性腺癌最常见,常散在或聚集成团,细胞体积大,圆形或卵圆形,细胞质嗜碱性,细胞质内出现黏液空泡,核仁明显,可出现病理性核分裂像,癌细胞团中央可出现空腔样结构;癌细胞常成团排列呈桑椹样结构;有的癌细胞团周围包绕一圈少量细胞质,核深染,呈镶边样结构。

2) 鳞状细胞癌

胸、腹水中角化型鳞状细胞癌较少见,其原发肿瘤部位可以是头、颈部与肺、皮肤或宫颈等。角化型鳞状细胞癌细胞单个散在或松散聚集,多形性明显,细胞核增大、深染;细胞质可呈浓橘黄色(巴氏染色)。在胸、腹水中非角化型鳞状细胞癌更常见,其细胞聚集成团,胞界不清。

3) 小细胞癌

细胞体积小,在癌细胞核边缘有少量细胞质或呈裸核样。成团脱落的癌细胞可呈“列兵”样排列,或堆叠挤压呈镶嵌结构。细胞核呈多角形、石榴籽样棱角分明或呈不规则圆形和卵圆形。

4) 淋巴瘤

胸、腹水中淋巴瘤细胞多由纵隔和胃肠道淋巴瘤蔓延、扩散所致。临床上,患者常伴有纵隔、颈

部、腋窝或腹腔淋巴结肿大。组织学上,淋巴瘤分为非霍奇金和霍奇金淋巴瘤两大类。

非霍奇金淋巴瘤(non Hodgkin's lymphoma, NHL)包括B细胞淋巴瘤及T/NK细胞淋巴瘤,最常见的是弥漫大B细胞淋巴瘤。NHL涂片中显示肿瘤细胞形态单一,弥漫分布,不形成紧密细胞团,这是与积液内转移性癌细胞的鉴别要点。瘤细胞圆形或卵圆形,体积大,细胞质稀少,异型性明显,核分裂象常见。

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL),涂片中特征性瘤细胞为霍奇金细胞,即R-S细胞(Sternberg-Reed细胞),细胞体积大,胞质丰富略嗜酸性,嗜酸性核仁明显,可见双核、多核,双核RS细胞双核并列,称镜影细胞。

胸、腹水中除了继发性淋巴瘤累及外,也会出现罕见的原发性淋巴瘤,如原发渗出性淋巴瘤,这是一种大B细胞淋巴瘤,通常表现为无瘤块的浆液性渗出物,与人类疱疹病毒8(human herpesvirus 8, HHV8)/Kaposi(KSHV)肉瘤病毒密切相关,常见于免疫功能缺陷患者。形态学上,瘤细胞核大,呈圆形或不规则形,核仁明显。

5) 间皮瘤

间皮瘤(mesothelioma)是由被覆于浆膜表面的间皮细胞发生的原发性肿瘤,常见部位为胸、腹膜,发生于心包膜者极罕见。

间皮瘤分为良性与恶性两类,良性间皮瘤(benign mesothelioma)呈局限性生长,很少引起积液;恶性间皮瘤(malignant mesothelioma)主要呈弥漫性生长,可广泛侵犯胸、腹膜而引起积液。

恶性间皮瘤的脱落细胞形态可分为上皮型、纤维型和混合型3种类型。①上皮型恶性间皮瘤:涂片中,瘤细胞形态似间皮细胞,有的见液化空泡,瘤细胞核畸形不明显,有的可见核仁,有的瘤细胞团可形成腺样结构,乳头状或桑椹样细胞簇。瘤细胞团内细胞核形态和大小不一,偶见砂粒体。②纤维型恶性间皮瘤:又被称纤维肉瘤型间皮瘤或间皮肉瘤。瘤细胞为梭形,异型性明显,胞质淡染色呈交错或旋涡状排列,细胞边界不清。③混合型恶性间皮瘤:此种肿瘤细胞呈双向分化,涂片中有成团脱落的似间皮细胞样肿瘤细胞,同时可见成片的脱落梭形瘤细胞,有的梭形细胞团中有衬覆立方形瘤细胞裂隙样结构。

4. 细胞学病理诊断术语

(1) 样本不满意: 没有细胞可供评估, 或血液遮盖、存在菌落污染, 或细胞有退变, 不适于诊断; 提示标本留取、保存及运送以及制片过程中存在问题, 建议临床重复送检、添加抗凝剂等。

(2) 未见肿瘤细胞: 镜下形态学改变中仅见炎性细胞、组织细胞、间皮细胞(有或无), 细胞形态未见异常, 未见肿瘤细胞, 提示浆膜腔积液中未见肿瘤细胞脱落(转移)。

(3) 不典型细胞, 不能明确意义: 镜下形态学改变中见不同于良性或反应性、亦不能诊断为或怀疑为“肿瘤”的不典型细胞。不典型改变细胞数量少, 不能完全排除积液中恶性肿瘤细胞可能, 通常需要反复检查或结合细胞块以及免疫细胞化学(immunocyto-chemistry, ICC)/免疫组织化学(immunohisto-chemistry, IHC)染色进一步确认。属于诊断灰区, 应通过反复检查以及各种辅助手段减少此类报告比例。

(4) 可疑(恶性)肿瘤细胞: 镜下可见怀疑为(恶性)肿瘤的显著不典型细胞, 包括不同程度异型的上皮细胞、异型淋巴细胞、间叶形态特点细胞, 以及其他高度怀疑为各种类型肿瘤的细胞, 但由于各种原因不能直接明确为(恶性)肿瘤, 属于重度不典型改变, 高度怀疑(恶性)肿瘤, 该情况包括可疑癌、间皮肿瘤、淋巴瘤及其他类型恶性肿瘤, 以及不能明确良、恶性或交界性的肿瘤。临床需要慎重对待, 通常需要反复检查或结合细胞块以及 ICC/IHC 染色进一步确认。

(5) 恶性肿瘤细胞: 镜下可见恶性肿瘤细胞, 无论在细胞涂片和/或细胞蜡块切片和/或 ICC/IHC 染色后, 其细胞数量、形态皆可确定其恶性特征, 通常在结合细胞形态、ICC/IHC 染色等情况下, 在一定比例上可进一步明确其组织学类型、来源等, 确认的恶性肿瘤细胞可作为进一步免疫、分子检测的样本来源。属于确定性诊断, 其定性、定型及分子检测结果将作为临床诊治的重要确定性依据; 建议应用各类手段进一步明确其类型以及组织学来源, 并在此基础上尽力提供更多的临床所需要的信息。

基层医院病理科限于设备条件限制, 大部分病理科仅能进行细胞涂片检查, 对于难于确诊的病例, 建议送上级医院病理科会诊。

5. 免疫组化

(1) 意义

浆膜腔积液是进行 ICC/IHC 及分子病理学检测有效样本来源, 其检测结果与组织学样本的相关检测结果具有一致性。

(2) 检测要点

在进行 ICC/IHC 检测前, 应对样本的涂片及细胞蜡块切片进行评估, 确定是否适合进行 ICC/IHC 检查。用于 ICC 检测的涂片(包括液基制片)至少应具有 50 个或以上的肿瘤细胞, 细胞蜡块切片应具有 1 团(每团大于 5 个细胞)肿瘤细胞或 50 个以上的散在肿瘤细胞。推荐在细胞块切片上做 IHC 检测, 在自动免疫组化染色机上进行 ICC/IHC 检测。

(3) 抗体选择

ICC/IHC 抗体的选择可依据不同目的进行不同的搭配组合, 建议如下:

1) 鉴别腺癌与增生的间皮细胞

最好同时使用任意 2 种间皮标志物和任意 2 种上皮性的标志物。间皮标志物: 钙结合蛋白(calretinin, CR), 细胞角蛋白(cytokeratin, CK) 5/6, 结蛋白, 波形蛋白(vimentin, Vim), D2-40, WT1 (Wilm's tumor gene-1); 腺癌标志物: BerEP4, MOC31, 上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA), CEA; 如有相关肿瘤病史, 可加做不同组织器官特异性的抗体, 如甲状腺转录因子 1(thyroid transcription factor 1, TTF-1), 配对基因盒 8 抗体(pairing box gene 8 antibody, PAX8), 尾型同源盒转录因子-2(caudal type transcription factor-2, CDX2), 特定富含 AT 碱基 DNA 序列结合蛋白 2(specific at rich DNA sequence binding protein 2, SATB2), GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein-3, GATA3)、蛋白 63(protein63, p63)、蛋白 40(protein40, p40)等。

2) 鉴别增生的间皮细胞与间皮瘤

细胞膜弥漫性 EMA 强表达, BRCA1 相关蛋白 1(BRCA1 associated protein 1, BAP1)和甲硫腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, MTAP)缺失, 支持间皮瘤的诊断; 反应性间皮细胞则结蛋白为阳性。

(4) 不同肿瘤免疫标记特点

1) CKpan 在上皮来源的恶性肿瘤中均表达, 在恶性间皮瘤中亦可有低表达。

2) 腺癌主要表达 CK7 及低分子量角蛋白 (low molecular weight cytokeratin, CKL), CR, Vim, CK5/6 有低表达, 肺腺癌表达 TTF-1、Napsin A, 消化道腺癌表达 CDX-2、CEA。

3) 卵巢来源的浆液性癌表达 PAX8, 蛋白 53 (protein53, p53), 蛋白 16 (protein16, p16), WT-1。

4) 鳞状细胞癌主要表达 p63、p40、CK14、高分子量细胞角蛋白 (high molecular weight cytokeratin, CKH) 及 CK5/6。

5) 小细胞癌主要表达 CKpan, 突触素 (synaptophysin, Syn), 嗜铬蛋白 A (chromogranin A, CgA), TTF-1, CD56 及 CKL。

6) 间皮细胞表达 CR, Vim, CK5/6, D2-40, WT1。

7) 淋巴瘤标记白细胞共同抗原 (leukocyte common antigen, LCA), CD20, CD3, CD5, CD7, PAX5, CD30, CD15 等。

6. 分子病理学

(1) 意义

浆膜腔积液中的肿瘤细胞是进行分子病理学检测有效样本来源, 其检测结果与组织学样本的相关检测结果具有一致性, 尤其对于不能取得活检的患者更有意义。

(2) 检测要点

1) 分子病理学检测前应对样本的涂片或细胞块蜡切片进行评估, 确定是否适合进行分子检测。

2) 单片涂片肿瘤细胞数量原则上应该 > 100 个, 同时送检细胞中肿瘤细胞比例在 50% 以上。

3) 单张细胞蜡块切片中含有的肿瘤细胞数量应 > 100 个, 切片厚度 $\geq 5 \mu\text{m}$, 数量应大于 10 张 (卷), 肿瘤细胞比例在 20% 以上。

(3) 检测指标

目前常见肿瘤的分子检测指标包括: 胃肠道肿瘤的错配修复蛋白 (微卫星稳定性状态, microsatellite stability, MS), 程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1); 乳腺癌、胃癌的人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 表达状态; 结直肠癌的 *KRAS/NRAS/BRAF* 基因; 肺腺癌常见驱动基因 (如 *EGFR*、*ALK*、*BRAF*、*ROS1* 等) 状态, 各类型肺癌 PD-L1 表达等。

四、治疗流程

(一) 治疗原则

(1) 以创伤最小、副作用最低、疗效可靠、价格适宜等为治疗方案选择的基本原则。

(2) 治疗方案、药物选择必须综合考虑原发肿瘤组织学类型, 驱动基因检测结果, 积液程度 (积液量), 积液颜色 (血性、非血性), 患者年龄、体能状态, 生化指标, 基础疾病, 经济状况, 家属意愿等综合因素。

(3) 有明确驱动基因异常的患者, 系统治疗首选分子靶向药物, 或靶向药物联合细胞毒药物/抗肿瘤血管生成药物。

(4) 无驱动基因异常的患者, 在符合化疗条件的前提下, 系统治疗首选细胞毒药物治疗, 或细胞毒药物联合抗血管生成药物/免疫检查点抑制剂。

(5) 恶性浆膜腔积液的治疗方法包括局部治疗与系统治疗, 通常是局部治疗联合系统治疗。

(6) 一般而言, 在 1 个治疗周期内 (以静脉给药方案为准, 如 3 周方案、双周方案), 同一种药物 (如顺铂、奈达铂、奥沙利铂等) 不宜静脉、腔内同时使用, 同一类药物 (如铂类、蒽环类、紫杉类等) 亦不宜静脉、腔内同时使用, 尤其是细胞毒药物。

(7) 如果患者同时伴有胸腔、腹腔和心包腔积液, 则优先处理大量心包积液, 其次为大量胸腔积液, 最后处理大量腹腔积液。一般不建议同时处理心包积液和胸腔积液、双侧大量胸腔积液, 建议分次处理。

(二) 普通式抽液/引流联合药物灌注

恶性浆膜腔积液普通式抽液/引流联合药物灌注治疗方式目前主要有两种, 一是穿刺置管抽尽积液后立即灌注药物, 二是穿刺置管充分引流后灌注药物。

1. 适应证

(1) 心包积液少量可暂不处理, 中量可择期局部处理或观察, 大量需紧急局部处理。

(2) 胸腔积液少量可暂不处理, 中量可择期处理或观察, 大量需紧急局部处理。

(3) 腹腔积液少量可暂不处理, 中量可择期处理或观察, 大量需紧急局部处理。

(4) 对化疗敏感性肿瘤 (如小细胞癌、卵巢癌、乳腺癌、淋巴瘤等) 合并中量积液的患者, 可首先进行 2 周期全身化疗后进行影像学检查评估。

如果积液无变化或增多, 建议联合局部处理。

(5) 有明确驱动基因异常的中量恶性浆膜腔积液患者, 在靶向治疗或联合化疗后 2 个月内进行影像学检查评估。如果积液无变化或增多, 建议联合局部处理。

2. 腔内灌注药物

腔内灌注药物, 主要包括细胞毒药物、生物反应调节剂、抗血管生成靶向药物或中成药注射剂, PD-1/PD-L1 抑制剂等免疫治疗药物目前不推荐用于腔内灌注治疗。根据量效关系, 细胞毒药物应以细胞周期非特异性药物(铂类)为首选, 同时灌注的细胞毒药物一般不超过 2 种(表 1)。

(1) 一类推荐药物是指说明书中明确标注可以进行腔内注射的药物。常用药物是指长期用于腔内灌注治疗, 疗效明确且毒副作用相对较小的药物; 不常用药物是指说明书中虽然标注可以用于腔内注射, 但疗效欠佳、或毒副作用较大、或不可及的药物。

1) 细胞毒药物: 常用的有顺铂、卡铂、氟尿嘧啶, 目前不常用的有丝裂霉素、博来霉素、平阳霉素等。

2) 生物反应调节剂: 常用的有白介素(interleukin, IL)-2, 香菇多糖, 卡介苗(主要用于膀胱灌注)等, 不常用的有高聚金葡素、卡提素、短小棒状杆菌菌苗、假单胞菌苗、A 型链球菌等。

3) 中成药(注射剂): 有榄香烯乳、康莱特注射液等。

目前, 尚无一种抗血管生成靶向药物说明书中明确标注可以进行腔内注射。

(2) 二类推荐药物是指说明书中没有明确标注, 但大量临床研究(包括相应 III 期临床研究)证实腔内灌注疗效明确, 且安全有效的药物, 一般要求具有腔内用药临床专家共识推荐。

该类药物目前主要有 2 种, 一是重组人血管内皮抑制素^[13-24], 二是重组改构人肿瘤坏死因子^[25-28]。

(3) 三类推荐药物是指无大样本、高影响因子的研究报道药物, 但为专家根据自己临床实践所推荐。

1) 细胞毒药物: 主要有奈达铂、多西紫杉醇、表阿霉素等。

2) 生物反应调节剂: 主要为 α -干扰素。

3) 其他: 重组人 p53 腺病毒注射液、贝伐珠

单抗等。

3. 排液及药物灌注方式

目前临床上排液的方式有 2 种, 一是穿刺置管成功后立即抽液, 抽液完成后随即灌注药物; 二是穿刺置管成功后连接引流袋, 充分引流后再灌注药物。

胸腔闭式引流有一定创伤性, 且引流期间可明显影响患者生活质量; 猪尾巴软胶管引流难以在短时间内(3~4 d)引流干净(受大气压的影响), 尤其是高度恶性肿瘤、血性积液、积液生长快的患者, 其次是引流管外露太长, 导致生活不方便(如: 上厕、穿衣、脱衣、睡眠、外出等), 有感染、置管易拔脱的风险, 对患者心理和正常生活可造成明显影响。因此, 首先推荐穿刺、置入猪尾巴软胶管(带侧孔)进行分次抽液及药物灌注, 每次间隔时间 3~5 d 为佳, 每次治疗结束后及时封口并将腔外导管全部包扎。该方法创伤小、药物吸收充分, 生活质量影响小, 患者依从性好, 尤其适用于 PS 评分差的患者。

4. 药物灌注剂量与间隔时间

腔内药物灌注剂量和间隔时间与浆膜腔容积的大小, 积液量, 积液的颜色(血性、非血性), 积液增长的速度, 患者体能状态(ECOG-PS 评分), 是否全身给药, 生化指标是否正常等密切相关, 目前没有统一的标准, 诸多药物说明书亦未明确注明, 且相关研究报道均不一致。因此, 根据专家的长期临床实践, 将临床最常用的灌注药物剂量提供如下, 以供参考(表 1)。

由于大多数灌注用药物(如细胞毒药物、血管内皮抑制素等)均具有一定不良反应, 可能引起患者胸痛、腹痛等胸膜、腹膜反应, 灌注生物制剂则可能引起变态反应, 故一般推荐同时灌注地塞米松 5~10 mg、利多卡因 0.1~0.2 g, 并注入生理盐水稀释(50~100 ml), 以减轻不良反应。另外, 生物制剂需用常温生理盐水稀释, 不可用热盐水稀释。

值得注意的是, 在腔内灌注药物之前, 通常需用 40~41 °C 生理盐水反复冲洗浆膜腔, 直至冲洗液为清亮、透明。

(1) 心包腔灌注药物剂量与间隔时间

1) 顺铂(一类推荐): 总量 40~50 mg/m²; 或奈达铂(三类推荐): 总量 50~60 mg/m²; 均分 2~3 次灌注, 3~4 日 1 次。

2) 重组人血管内皮抑制素(二类推荐): 每次

30~45 mg, 与细胞毒药物同时灌注。

3) IL-2 (一类推荐): 每次 $(2\sim3) \times 10^6$ IU, 与细胞毒药物同时灌注。

4) 重组改构人肿瘤坏死因子 (二类推荐): 每次 1×10^6 IU, 与细胞毒药物同时灌注。

一般而言, 最后一次抽出的积液量 ≤ 30 ml、且为淡黄色时, 可停止抽液及药物灌注, 并定期随访。

(2) 胸膜腔灌注药物及其剂量

1) 顺铂 (一类推荐): 总量 $60\sim75$ mg/m²; 或奈达铂 (三类推荐): 总量 $80\sim100$ mg/m²; 分次灌注, 3~4 日 1 次。

2) 重组人血管内皮抑制素 (二类推荐): 每次 $45\sim60$ mg, 与细胞毒药物同时灌注或者单用。

3) IL-2 (一类推荐): 每次 $(3\sim5) \times 10^6$ IU, 与细胞毒药物同时灌注。

4) 重组改构人肿瘤坏死因子 (二类推荐): 每次 $(1.5\sim2) \times 10^6$ IU, 与细胞毒药物同时灌注。

一般而言, 最后一次抽出的积液量 ≤ 50 ml、且为淡黄色时, 可停止抽液及药物灌注, 并定期随访。

(3) 腹膜腔灌注药物及其剂量

1) 顺铂 (一类推荐): 总量 $60\sim75$ mg/m²; 或奈达铂 (三类推荐): 总量 $80\sim100$ mg/m²; 分次灌注, 3~4 日 1 次。

2) 重组人血管内皮抑制素 (二类推荐): 每次 $60\sim90$ mg, 与细胞毒药物同时灌注。

3) IL-2 (一类推荐): 每次 $(5\sim8) \times 10^6$ IU, 与细胞毒药物同时灌注。

4) 重组改构人肿瘤坏死因子 (二类推荐): 每次 $(2\sim3) \times 10^6$ IU, 可与细胞毒药物、恩度、IL-2 同时灌注。

一般而言, 最后一次抽出的积液量 ≤ 200 ml 且为淡黄色时, 可停止抽液及药物灌注, 并定期随访。

5. 临床常见问题的处理

(1) 恶性包裹性积液的处理

1) 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, 心包腔积液 (容积太小)、腹腔 (容积太大) 积液较少发生。

2) 目前, 对于包裹性积液的处理没有统一标准和相关研究报道, 此处处理建议仅来源于专家临

床实践。

3) 包裹性胸腔积液通常为超声检查所发现, 应在超声引导下完成穿刺、置管全过程。

4) 一般而言, 多个、小的 (最大径 ≤ 3 cm) 或呈蜂窝状的包裹性积液无需处理, 密切观察即可; 对于单个较大的 (≥ 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), 进行穿刺置管抽液, 一般不采用持续引流, 因液体量不大, 应即时抽液、即时灌注。

(2) 浆膜腔灌注治疗的常见并发症

1) 继发性肺水肿: 常见于大量或快速引流胸腔积液后, 临床表现为咳嗽、胸闷、气短, 听诊可闻及患侧肺部细小湿啰音, 一般给予停止抽吸积液、吸氧后可缓解, 必要时给予地塞米松、呋塞米静脉注射。

2) 急性心力衰竭: 大量引流心包积液后, 回心血量突然增加可引起急性心力衰竭, 应按急性心力衰竭进行紧急处理。

3) 腹腔脏器充血: 见于大量引流腹水后, 临床表现为引流腹水后出现的阵发性腹痛, 一般以预防为主, 建议大量引流腹水后行腹带加压, 并给予补液支持治疗, 腹腔灌注药物中可加入 40 mg 多巴胺进行预防。

4) 继发性肾功能衰竭: 可见于大量引流腹水, 同时患者食纳较差、补液不足情况下, 表现为大量引流腹水后出现少尿与肾功能异常 (尿素氮、肌酐升高), 多为肾前性肾功衰竭, 给予充分补液、小剂量多巴胺扩张肾血管后可改善, 必要时请肾内科会诊。

5) 低血压休克: 多见于 ECOG 评分较高 (≥ 3 分) 的患者, 大量引流胸腹水或心包积液后, 建议控制引流积液的总量和速度, 治疗期间检测血压, 并给予适当补液。

6) 重度营养不良: 由于恶性浆膜腔积液为渗出性积液, 其中电解质、蛋白含量较高 (白蛋白含量约为 4 g/100 ml), 故大量引流积液后可能出现低蛋白血症, 电解质紊乱 (如低钾血症、低钠血症等), 部分血性浆膜腔积液患者引流积液后可能出现中-重度贫血。必须根据引流积液的量和性质给予适当的营养支持治疗, 如输红细胞、血浆、补蛋白、补充电解质等治疗, 并定期复查血常规、肝肾功能、电解质。

7) 灌注药物相关不良反应: 腔内药物灌注后可发生相关不良反应, 如细胞毒药物所致的恶心、呕吐、疼痛、骨髓抑制、肝与肾功能损害、化学性胸膜炎/腹膜炎等, 生物制剂所致的发热、变态反应等, 抗血管靶向药物所致的局部刺激、伤口延迟愈合、心脏毒性等, 通常应积极预防胃肠道反应、变态反应、肝与肾毒性等的发生。

8) 穿刺相关不良反应: 血/气胸、穿刺点出血、胸膜反应、腹腔脏器损伤、心腔损伤等, 较为少见, 应注意穿刺前超声定位, 规范操作, 如发生反应对症处理, 必要时请外科会诊。

(3) 特殊类型的恶性浆膜腔积液

1) 胶冻状腹水: 多见于黏液性囊腺癌患者, 此时腹水黏稠无法抽出, 一般推荐先将 5%~10% 葡萄糖注射液灌注入腹腔, 待腹水溶解后引流, 然后给予腹腔灌注治疗。

2) 癌性肠梗阻伴腹水: 给予禁食、胃肠减压、中药灌肠、奥曲肽皮下注射、补液支持等对症处理, 减少肠道内容物, 然后酌情可行腹腔穿刺置管, 给予腹腔灌注治疗, 部分患者癌性肠梗阻可达到部分或完全缓解。如内科治疗无缓解则建议外科会诊协助治疗。

3) 积液黏稠无法抽出: 可考虑给予糜蛋白酶 2~3 支, 使用生理盐水溶解后注入胸腔, 然后抽吸胸腔积液, 如效果不佳时可考虑选用尿激酶或链激酶。

6. 联合全身/系统治疗

(1) 基本原则: 此处全身治疗主要指的是化疗、分子靶向治疗、内分泌治疗、免疫检查点抑制剂治疗, 方案及药物选择必须遵守权威指南[美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南], 或我国卫生行政部门颁布的肿瘤诊疗规范, 或中国专业委员会公布的肿瘤诊疗规范。

合并恶性浆膜腔积液患者的全身治疗必须考虑的因素包括初治或复治、原发性肿瘤组织学类型、基因检测结果、免疫组化结果、既往用药情况等。

(2) 全身治疗药物选择: 无论心包腔积液、胸膜腔积液, 还是腹腔积液, 其全身用药的选择必

须根据原发性肿瘤组织学类型、基因检测结果及既往用药情况而定(表 2)。

细胞毒药物的用量、时间、周期与普通静脉化疗方案相同, 用量根据体表面积(body surface area, BSA)计算。使用周期, 要根据原发性肿瘤、转移瘤、积液控制情况及患者耐受情况而定, 一般没有固定的周期数, 但总体疾病进展时则应停止, 更换其他治疗方案。

分子靶向药物多使用至疾病进展或副作用不能耐受, 免疫检查点抑制剂(PD-L1、PD-1 抑制剂)目前还没有明确的截止时间, 通常亦是直至疾病进展或副作用不能耐受为止。

五、恶性胸、腹腔积液体外热循环灌注化疗

浆膜腔灌注化疗药物可长时间与肿瘤细胞直接接触, 腹腔内药物浓度高于血浆浓度 20~500 倍; 加热灌注化疗药物对肿瘤细胞有显著杀伤作用, 可改善低氧、低 pH 的肿瘤微环境, 同时与细胞毒药物有协同作用。近年来, 体外热循环灌注化疗技术已广泛应用于恶性胸腹腔浆膜种植转移及积液的治疗^[29-31]。

体外热循环灌注化疗药物同腔内灌注药物, 但生物制剂不宜用于热循环灌注。但是有研究证明, 重组人血管内皮抑制素在 42 °C 时检测发现, 重组人血管内皮抑制素单抗结合表位无明显减少, 空间结构未发生明显改变, 稳定性良好, 可用于热灌注。

(一) 适应证与禁忌证

1. 适应证

目前尚无治疗适应证和禁忌证的统一标准, 如下所述均参考临床研究标准。通常可适用于肺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、胆管癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、腹腔假性黏液瘤、恶性间皮瘤、肉瘤等多种恶性肿瘤引起的恶性胸、腹腔积液^[30-31]。具体适应证如下:

(1) 病理学确诊恶性胸、腹腔积液;

(2) 超声或其他影像学诊断腹腔积液量 ≥ 5 cm (II 级);

(3) ECOG-PS 评分 ≤ 3 分;

(4) 实验室检查符合全身化疗要求。

2. 禁忌证

(1) 严重肠粘连、肠梗阻;

(2) 凝血功能异常, 活动性出血, 腔内活动性

感染;

(3) 心脏病史: 充血性心力衰竭 > NYHA 标准 II 级, 不稳定型冠心病; 心律失常, 需要抗心律失常药物治疗; 或不可控制的高血压;

(4) 心、肺、肝、肾等一个或多个重要脏器功能衰竭者。

(二) 操作流程

1. 腹膜腔热循环灌注

(1) 治疗前经超声检查确定腹腔穿刺点, 放置 2 个引流管 (2 个引流管尽量远距离, 如麦氏点与左侧相应部位)。

(2) 如果患者腹腔积液量较大或比较黏稠, 连通机器后可先引流, 输入生理盐水 3 500 ml 同时放出 3 500 ml。

(3) 在建立有效循环后控制液体入体温度在 43~44 °C, 同时调整流速。

(4) 当液体出体温度保持在 (40±1) °C 时, 将药物稀释至静脉注射要求浓度, 由注入口灌注入腹腔, 通过机器持续循环 60 min 后患者脱机回病房。

(5) 腹腔内灌注药液保留至少 4 h (如患者有不适, 可适量放水; 患者无不适感觉, 可保留灌注药液至自然吸收)。

(6) 常规静脉补液、水化、利尿治疗, 以防止肾功能损害, 同时根据患者情况, 给予止吐药物。建议间隔 4~6 d 进行第 2 次热灌注治疗。

2. 胸膜腔热循环灌注

(1) 超声定位, 常规消毒, 局部麻醉。

(2) 分别于患者胸腋后线第 7 肋间、腋前线第 3 肋间各安置 1 条直径 1.5 cm 的硅胶胸腔引流管, 用于灌注和排液, 引流管与无菌的体外循环专用塑料管道 (内径 8 mm) 连接成闭合环路。

(3) 用常温生理盐水预充胸腔及管道, 在体外循环泵的驱动下, 将胸腔内灌注液引入体外恒温水箱进行热交换, 再将加温过的灌注液泵入胸腔, 如此循环胸腔热灌注, 每隔 10 min 改变转流方向一次, 使胸腔内水温均匀一致, 根据监测胸腔内水温, 调节体外循环泵流量, 保持灌注液入体温度在 43~44 °C, 时间 60 min。

3. 注意事项

主要依据抗肿瘤药物常见毒副反应分级标准

(WHO) 和美国国立肿瘤研究所抗肿瘤药物毒性表现和分级标准 CTCAE5.0 版进行观察、记录、评价。

如出现上述标准中未列出的不良反应, 则按照以下分级。0 级: 无反应, 1 级: 轻度, 2 级: 中度, 3 级: 重度, 4 级: 危及生命。

(1) 腹腔热循环注意事项

1) 操作者须熟练掌握热灌注治疗机的操作流程及热疗相关知识。

2) 治疗过程必须严格遵循无菌技术操作原则, 循环管路不得重复使用。

3) 在进入循环热灌注治疗时, 应密切观察是否已形成有效循环; 循环热灌注速度要由慢渐快, 必要时再变慢。

4) 腹腔温度通过测定出体、入体处水温监测体腔内水温, 配合测定患者腋温监测全身温度变化。

5) 完成热循环灌注治疗后, 按机器停止键停止治疗, 温度传感器使用戊二醛浸泡消毒或过氧乙酸或甲醛熏蒸消毒, 对设备进行必要的擦拭消毒, 保持清洁干燥。

6) 治疗过程中, 需持续低流量吸氧, 心电监护, 密切观察患者的面色、脉搏、呼吸等变化, 注意观察并记录引流液的颜色和每次引流的量。

7) 热循环灌注化疗常见的并发症包括感染、局部疼痛、化学性腹膜炎、肠麻痹、肠梗阻、肠粘连等, 在灌注化疗同时可加用庆大霉素、地塞米松、利多卡因等抗炎、止痛、激素等药物, 可减轻热循环灌注化疗相关的腹膜炎、局部疼痛、肠粘连等不良反应。

(2) 胸腔热循环注意事项

1) 在置管引流前必须先做超声检查, 探查胸腔内是否存在粘连和分隔, 有明显粘连或分隔是置管引流的相对禁忌证。

2) 热疗前常规肌肉注射东莨菪碱 10 mg、甲氧氯普 20 mg, 或地塞米松等以抑制汗腺分泌及预防呕吐。

3) 热灌注过程中, 使用心电监护仪监测心率、血压、心电图、末梢血血氧饱和度, 监测胸腔内液体温度, 必要时监测胸膜表面和心包膜表面温度及直肠温度。

表1 恶性浆膜腔积液腔内灌注药物名称与剂量

药物名称	心包腔灌注剂量	胸膜腔灌注剂量	腹膜腔灌注剂量
顺铂*	×	30~60 mg/次 [▲]	100~160 mg/次 [▲]
卡铂*	×	高于静脉内给药 [▲]	高于静脉内给药 [▲]
奈达铂***	-	●	●
洛铂***	-	●	●
奥沙利铂***	-	●	●
紫杉醇*	×	×	60 mg/m ² [▲]
氟尿嘧啶*	×	×	750~1 000 mg/次 [▲]
博来霉素*	×	30~60 mg/次 [▲]	30~60 mg/次 [▲]
丝裂霉素*	×	2~10 mg/次 [▲]	2~10 mg/次 [▲]
多西他赛***	-	●	●
吉西他滨***	-	●	●
雷替曲塞***	-	●	●
表柔比星***	-	●	●
重组人血管内皮抑制素(恩度)**	●	●	●
重组改构人肿瘤坏死因子**	●	●	●
贝伐珠单抗***	●	●	●
康莱特*	×	100 ml/次 [▲]	×
榄香烯*	×	300 mg/次 [▲]	500 mg/次 [▲]
鸦胆子油乳液***	●	●	●
白介素-2*	×	50~100 IU/次 [▲]	50~100 IU/次 [▲]
α-干扰素***	●	●	●
重组人p53腺病毒注射液***	●	●	●
香菇多糖*	×	4~8 mg/次 [▲]	4~8 mg/次 [▲]
高聚金葡素*	×	1 000 IU/次 [▲]	1 000 IU/次 [▲]

注：*一类推荐，**二类推荐，***三类推荐；[▲]说明书剂量，×说明书未明确，●因文献不同而各异，-表示无内容；非细胞毒药物不做热循环灌注，尤其是生物制剂（重组人血管内皮抑制素除外），否则将失去生物活性；在同一周期内，同一种药物不得静脉与腔内同时给药；在一个周期内，腔内灌注细胞毒药物的总量一般不超过静脉化疗的总量（按体表面积计算）

表2 恶性浆膜腔积液常见原发肿瘤全身/系统给药

原发肿瘤	全身药物
鼻咽癌	(白蛋白结合型)紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨、氟尿嘧啶、卡培他滨
甲状腺癌	(1) 髓样癌：凡他尼布或卡博替尼或达卡巴嗪（氮烯咪胺） (2) 间变性癌：(白蛋白结合型)紫杉醇、多西他赛、多柔比星或表柔比星
乳腺癌	(1) 细胞毒药物：(白蛋白结合型)紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨、氟尿嘧啶、卡培他滨、(脂质体)多柔比星或表柔比星、环磷酰胺、甲氨蝶呤、艾立布林、伊沙匹隆 (2) 人表皮生长因子受体-2 (HER2) 过表达：曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、吡咯替尼、曲妥珠单抗-美坦新偶联物 (TDM1)、DS-8201 (T-DXd) (3) 内分泌治疗药物：他莫昔芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、氟维司群 (4) 靶向药物：细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂（哌柏西利）、哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR) 抑制剂（依维莫司）、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂（西达本胺）、奥拉帕利

续表2

原发肿瘤	全身药物
小细胞肺癌	依托泊苷（注射剂、胶囊剂）、伊立替康、托泊替康、（白蛋白结合型）紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨（注射剂、胶囊剂）、异环磷酰胺、环磷酰胺、替莫唑胺、长春新碱、多柔比星或表柔比星
非小细胞肺癌	(1) 细胞毒药物：（白蛋白结合型）紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨（注射剂、胶囊剂）、培美曲塞（非鳞癌）、伊立替康、依托泊苷（注射剂、胶囊剂） (2) 有明确驱动基因异常的分子靶向药物 1) 敏感性表皮生长因子受体（<i>EGFR</i>）突变阳性：奥希替尼（Osimertinib）、阿法替尼（Afatinib）、厄洛替尼（Erlotinib）、达可替尼（Dacomitinib）、吉非替尼（Gefitinib）、埃克替尼、阿美替尼 2) 间变性淋巴瘤激酶（<i>ALK</i>）基因重排阳性：阿来替尼（Alectinib）、布加替尼（Brigatinib）、色瑞替尼（Ceritinib）、克唑替尼（Crizotinib）、劳拉替尼（Lorlatinib） 3) <i>c-ros</i> 原癌基因（<i>ROS1</i>）重排阳性：色瑞替尼（Ceritinib）、克唑替尼 4) <i>V-raf</i> 鼠科肉瘤病毒癌基因同源物 B1（<i>BRAF</i>）V600E 突变阳性：达拉非尼（Dabrafenib）/曲美替尼（Trametinib） 5) 神经生长因子受体酪氨酸激酶（<i>NTRK</i>）基因融合阳性：拉罗替尼（Larotrectinib） (3) 抗血管生成药物：重组人血管内皮抑制素、安罗替尼（非中央型鳞癌）、贝伐珠单抗（非鳞癌） (4) 免疫检查点抑制剂：程序性死亡配体-1（PD-L1）肿瘤细胞阳性比率评分≥1%时帕博利珠单抗（Pembrolizumab）、纳武利尤单抗（Nivolumab）、卡瑞利珠单抗（与PD-L1表达高低无关）
食管癌（鳞癌）	（白蛋白结合型）紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶
胃癌（腺癌）	(1) 细胞毒药物：（白蛋白结合型）紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶、表柔比星、伊立替康、替吉奥、卡培他滨、雷替曲塞、奥沙利铂 (2) HER-2 过表达：曲妥珠单抗 (3) 微卫星高度不稳定（MSI-H）：免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗 (4) 抗肿瘤血管生成：雷莫卢单抗（Ramucirumab）
原发性肝癌	(1) 细胞毒药物：氟尿嘧啶、替吉奥、卡培他滨、奥沙利铂、表柔比星 (2) 抗血管生成药物：阿帕替尼、索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈菲尼 (3) 免疫检查点抑制剂：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼、帕博利珠单抗+仑伐替尼
胆囊癌、胆管癌	吉西他滨、（白蛋白结合型）紫杉醇、氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥
胰腺癌	吉西他滨、（白蛋白结合型）紫杉醇、氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥
结直肠癌	(1) 细胞毒药物：氟尿嘧啶、卡培他滨、雷替曲塞、伊立替康 (2) 左半结肠癌伴 <i>RAS</i> 基因野生型：西妥昔单抗、帕尼单抗 (3) <i>BRAF</i> V600E 突变阳性：维莫非尼（Vemurafenib）、达拉非尼、曲美替尼、康奈非尼（Encorafenib）、比美替尼（Binimetinib） (3) MSI-H：免疫检查点抑制剂纳武利尤单抗或帕博利珠单抗 (4) 抗血管生成药物：贝伐珠单抗、阿柏西普（Ziv-aflibercept）、雷莫卢单抗、瑞戈菲尼 (5) HER-2 过表达或扩增：曲妥珠单抗（Trastuzumab）、帕妥珠单抗（Pertuzumab）、拉帕替尼（Lapatinib）、吡咯替尼
膀胱癌	(1) 细胞毒药物：吉西他滨、长春花碱、多柔比星、表柔比星、（白蛋白结合型）紫杉醇、氟尿嘧啶、异环磷酰胺、培美曲塞、甲氨蝶呤、丝裂霉素 (2) 免疫检查点抑制剂：PD-L1 抑制剂
卵巢癌	(1) 细胞毒药物：（白蛋白结合型）紫杉醇、多西他赛、（脂质体）多柔比星、吉西他滨、长春瑞滨、卡培他滨、异环磷酰胺、拓扑替康、伊立替康、培美曲塞、依托泊苷 (2) 抗肿瘤血管生成药物：贝伐珠单抗、安罗替尼、阿帕替尼 (3) 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶（PARP）抑制剂：奥拉帕利、尼拉帕利（<i>BRCA</i> 突变患者）

续表2

原发肿瘤	全身药物
宫颈癌	(1) 细胞毒药物:(白蛋白结合型)紫杉醇、多西他赛、托泊替康、伊立替康、培美曲塞、吉西他滨、长春瑞滨、异环磷酰胺、氟尿嘧啶、异环磷酰胺、丝裂霉素 (2) 抗肿瘤血管生成药物: 贝伐珠单抗、安罗替尼、阿帕替尼
间皮瘤	培美曲塞、(白蛋白结合型)紫杉醇
霍奇金淋巴瘤	ABVD 方案
弥漫大B细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤	R-CHOP、CHOEP、CVAD、GVD、ICE、DHAP、GDP (去掉顺铂)、Gemox (去掉奥沙利铂)、ESHAP、EPOCH
尤文肉瘤	单药: 长春新碱、(脂质体)多柔比星、环磷酰胺、异环磷酰胺、依托泊苷 联合方案: VAC/IE、VAI、VIDE
骨肉瘤	(1) 细胞毒药物:(脂质体)多柔比星、异环磷酰胺、甲氨蝶呤(大剂量)、表柔比星、多西他赛、吉西他滨、依托泊苷、托泊替康 (2) 靶向药物: 索拉非尼、依维莫司
非特指性软组织肉瘤	(脂质体)多柔比星、(脂质体)表柔比星、异环磷酰胺、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨、达卡巴嗪、替莫唑胺
非多形性横纹肌肉瘤	长春新碱、放线菌素D、多柔比星、异环磷酰胺、托泊替康、伊立替康、依托泊苷、甲氨蝶呤(大剂量)、环磷酰胺

专家共识委员会**专家组组长:**

廖子君(陕西省肿瘤医院)
执笔专家(按姓氏汉语拼音排序)
丁彩霞(陕西省肿瘤医院)
雷杰(空军军医大学唐都医院)
李曾(陕西省汉中市3201医院)
李沂泽(空军军医大学西京医院)
张曦(陕西省肿瘤医院)
郑琪(陕西省肿瘤医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

耿熠(陕西省宝鸡市中心医院)
郝光军(陕西省榆林市第一医院)
侯新丽(陕西省汉中市中心医院)
惠广盈(陕西省安康市人民医院)
寇长元(陕西省安康市中心医院)
雷光焰(陕西省肿瘤医院)
李文生(陕西省人民医院)
李东辉(陕西省人民医院)
闵婕(空军军医大学唐都医院)
任英红(陕西省商洛市中心医院)
孙晓东(延安大学附属医院)
王国庆(陕西省肿瘤医院)
王玉珍(陕西省肿瘤医院)
严丽(陕西省安康市中医院)

姚煜(西安交通大学附属第一医院)

袁勇(陕西省肿瘤医院)

张红梅(空军军医大学西京医院)

张福林(陕西省延安市人民医院)

赵红(延安大学附属医院)

赵亚宁(陕西省宝鸡市中心医院)

赵征(陕西省肿瘤医院)

学术秘书:

张彦兵(陕西省肿瘤医院)

李索妮(陕西省肿瘤医院)

参 考 文 献

- 1 陈万青, 张思维, 邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(5): 488-493.
- 2 Meriggi F. Malignant pleural effusion: still a long way to go [J]. Rev Recent Clin Trials, 2019, 4(1): 24-30.
- 3 Lai Y, Su J, Wang M, et al. Classification and risk-factor analysis of postoperative cardio-pulmonary complications after lobectomy in patients with stage I non-small cell lung cancer [J]. CJLC, 2016, 19(5): 286-292.
- 4 Cirit Koçer B, Erdoğan Y, Akinci Özyürek B, et al. Beta-HCG secretion by a non-small cell lung cancer: a case report [J]. Tuberk Toraks, 2016, 64(1): 69-72.
- 5 徐兵河. 恶性胸腔积液的诊断和治疗 [J]. 实用肿瘤杂志, 1990, 5(3): 185-187.
- 6 Saif MW, Siddiqui IA, Sohail MA. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy [J]. Ann Saudi Med, 2009, 29(5): 369-377.
- 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): 32-40.
- 8 Barni S, Cabiddu M, Ghilardi M, et al. A novel perspective for an orphan problem: old and new drugs for the medical management of malignant ascites [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 79(2): 144-153.
 - 9 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.
 - 10 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.
 - 11 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.
 - 12 《中国浆膜腔积液细胞病理学检查专家共识(2020年版)》编写组, 中华医学会病理学分会细胞病理学组. 浆膜腔积液细胞病理学检查专家共识 [J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(6): 539-543.
 - 13 姜子瑜, 秦叔逵. 重组人血管内皮抑素治疗恶性浆膜腔积液的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(10): 937-943.
 - 14 刘秀峰, 秦叔逵, 王琳, 等. 重组人血管内皮抑素治疗恶性浆膜腔积液的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(9): 800-804.
 - 15 姜贻乾, 黄常新, 李朝阳, 等. 重组人血管内皮抑素联合顺铂腹腔灌注治疗恶性腹水的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(2): 339-341.
 - 16 张娟, 刘红芳, 李青峰. 重组人血管内皮抑素联合博来霉素置管灌注治疗肺癌恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(5): 975-977.
 - 17 康艳霞, 闵婕, 附舰, 等. 重组人血管内皮抑素联合顺铂胸腔循环热灌注治疗肺癌合并恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(11): 2485-2487.
 - 18 卢筠, 谢强, 陈群, 等. 重组人血管内皮抑素联合顺铂胸腔内注射治疗肺腺癌恶性胸腔积液的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9): 1664-1667.
 - 19 Jiang SJ, Wang Gn, Dong Y. Endostar combined with chemotherapy in a pediatric osteosarcoma with pulmonary metastasis and malignant pleural effusion A case report [J]. Medicine, 2017, 96(51): e9077.
 - 20 Qin S, Cheng Y, Tan Q, et al. Recombinant human endostatin and/or cisplatin in treatment of malignant hydrothorax and ascites: a multicenter randomized study [J]. J Thora Oncol, 2017, 12(S1): S530-S531.
 - 21 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.
 - 22 Wang XJ, Miao K, Luo Y, et al. Randomized controlled trial of endostar combined with cisplatin/pemetrexed chemotherapy for elderly patients with advanced malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma [J]. J Buon, 2018, 23(1): 92-97.
 - 23 张树玲, 马洁韬, 赵健竹, 等. 恩度腔内灌注治疗恶性浆膜腔积液的疗效及安全性的病例对照研究 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(2): 138-142.
 - 24 周燕群, 郭勇, 杨笑奇. 恩度联合顺铂腔内注射治疗肺癌合并恶性胸腔积液 meta 分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(6): 553-560.
 - 25 张伟京, 克晓燕, 王杰军, 等. 注射用重组改构人肿瘤坏死因子-NC (rhTNF-NC) 治疗恶性肿瘤的Ⅱ期临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 2(9): 819-824.
 - 26 秦叔逵, 刘秀峰, 马军, 等. 注射用重组改构人肿瘤坏死因子治疗国人恶性胸、腹腔积液的前瞻性多中心临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(7): 577-584.
 - 27 王纯, 杨燕峰, 费晓东, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子胸腔灌注法治疗老年肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 癌症进展, 2016, 14(1): 84-86.
 - 28 高丽萍, 程俊, 孟令占, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子姑息治疗晚期肿瘤伴随恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 癌症进展, 2016, 14(7): 678-680.
 - 29 郭珊, 李娜, 王童非, 等. TRL 型体腔循环灌注热化疗系统安全性评估的动物实验 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(3): 441-446.
 - 30 杨纪华, 闵婕, 李伟民, 等. 循环热灌注化疗治疗恶性腹腔积液疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(11): 2185-2187.
 - 31 陈祖龙, 吴印兵, 唐鸿生, 等. 腹腔热灌注化疗联合静脉化疗治疗恶性腹水的临床疗效观察 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(18): 2950-2952.

(收稿日期: 2021-09-08)

(本文编辑: 程铭)

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/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2022, 16(1): 1-16.