

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.016

## 438 例肺癌恶性胸腔积液的诊治及预后因素分析\*

邹 华,单锦露,李梦侠,李雪梅,王 东<sup>△</sup>

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 分析肺癌恶性胸腔积液的诊治特点及疗效评估,探讨其预后因素及有效的诊治方案。**方法** 回顾性分析 2009 年 10 月至 2013 年 12 月该院收治的临床诊断肺癌恶性胸腔积液患者 728 例的临床资料,随访至 2014 年 9 月 30 日。对可供分析的有效随访肺癌恶性胸腔积液患者 438 例的诊治情况进行分析。主要观察指标为发生率、有效率、无进展生存期和总生存期。**结果** 肺癌恶性胸腔积液总体中位无进展生存期为 4 个月,中位生存期 8 个月。多变量 Logistic 回归分析表明,男性、小细胞肺癌、胸腔积液大量、右侧胸腔积液可能是恶性胸腔积液局部难控制的独立因素。胸腔积液 4 周可控制患者总生存期优于难控制者(中位生存时间:9 个月 vs. 5 个月, $P<0.001$ )。胸腔积液 2 周控制率与 4 周控制率总生存预后无明显差异。多变量 Cox 回归分析表明,组织学类型、局部缓解时间、化学治疗周期数和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗是进展风险的独立预测因素。鳞癌和其他组织学类型患者的进展风险低于腺癌( $P=0.007$ )。胸腔积液 4 周内缓解患者的进展风险显著低于未缓解者( $P=0.004$ )。完成化学治疗周期数大于 2 周期以及服用 TKI 治疗的患者进展风险都显著降低( $P<0.001$ ; $P=0.026$ )。对总生存期而言,女性、鳞癌、不伴心包积液、3 周期及以上化学治疗、TKI 治疗、胸腔积液 4 周内可控制的患者总生存预后较好。**结论** 男性、胸腔积液大量、右侧胸腔积液是恶性胸腔积液局部难控制的独立预后因素。胸腔积液局部可控制患者总生存期优于难控制者。组织学类型、胸腔积液可控缓解时间、化学治疗周期数和 TKI 治疗是肺癌恶性胸腔积液的进展风险和总生存的独立预测因素。

**[关键词]** 肺肿瘤;胸腔积液恶性;化学治疗;预后**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)27-3794-04**Analysis of diagnosis and treatment and prognosis factor for 438 cases of malignant pleural effusion with lung cancer\***Zou Hua, Shan Jinlu, Li Mengxia, Li Xuemei, Wang Dong<sup>△</sup>

(Cancer Center, Daping Hospital, Institute of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the characteristics of diagnosis and therapeutic effect of malignant pleural effusion with lung cancer, and explore the prognostic factors and effective diagnosis and treatment plans. **Methods** A retrospective analysis includes 728 cases of definite pleural effusion with lung cancer from October 2009 to December 2013 in our hospital, which was followed-up to September 30, 2014, and 438 cases were available analyzed. The main outcome measures were incidence, efficiency, progression-free survival and overall survival. **Results** The overall median progression-free survival and the median survival of malignant pleural effusions with lung cancer was respectively 4 months and 8 months. males, small cell lung cancer, massive pleural effusion, and right pleural effusion may be the independent factors of local unmanageable malignant pleural effusion by multivariable Logistic regression. The overall survival of pleural effusion with locally control (less than four weeks) was better than those with unmanageable (mOS: 9 month vs. 5 month,  $P<0.001$ ). It was no significant difference of the control rate for overall survival prognosis between pleural effusion with two weeks and those with four weeks. histological type, partial remission time, the number of cycles of chemotherapy and TKI therapy may be the independent development risk by progression with Multivariate Cox regression analysis. the progress risk of patients with squamous cell carcinoma and other histological types were lower than that of adeno carcinoma ( $P=0.007$ ). The progress risk of development of patients with 4 weeks of pleural effusion was significantly lower than that of the non remission ( $P=0.004$ ), the progress risk of complete chemotherapy cycle number  $> 2$  cycles and taking TKI treatment were significantly reduced ( $P<0.001$ ;  $P=0.026$ ). Gender, histological type, pericardial effusion, partial remission time, cycles of chemotherapy and TKI were the independent prognostic factors for overall survival. The overall survival prognosis of patients with Female, squamous cell carcinoma, no pericardial effusion, and over three cycles of chemotherapy, TKI therapy, and local controlled in 4 weeks was better. **Conclusion** Male, massive pleural effusion and right pleural effusion are independent predictive factors of local unmanageable malignant pleural effusion. The overall survival of pleural effusion with locally control was better than the patients with refractory control. Histological type, controllable relief time of pleural effusion, cycles of chemotherapy and TKI therapy were the independent predictive factors of progression and overall survival.

**[Key words]** lung neoplasms; pleural effusion, malignant; chemotherapy; prognosis

恶性胸腔积液常见于肿瘤晚期,中位生存期为 3~12 个月<sup>[1]</sup>。肺癌是恶性胸腔积液最常见原因,约占恶性胸腔积液的

1/3<sup>[2]</sup>。肺癌出现恶性胸腔积液是肿瘤播散的征象,预后不良,生存期最短,一般小于 6 个月,且严重影响患者生活质量<sup>[3]</sup>。

\* 作者简介:邹华(1977—),硕士,主治医师,主要从事肿瘤研究工作。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: dongwang64@hotmail.com。

因此,研究肺癌伴恶性胸腔积液这一特定人群患病特点、诊治现状及其预后具有重要意义。本研究分析了本院 438 例肺癌恶性胸腔积液患者的临床特征和诊治结果,进一步探讨影响预后因素,以及不同治疗方式的局部控制效果和对患者总生存预后的影响,为肺癌恶性胸腔积液的规范化诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 10 月至 2013 年 12 月本院收治的临床诊断肺癌恶性胸腔积液 728 例,有明确病理诊断 667 例,除术后反应性胸腔积液 43 例;患者随访至 2014 年 9 月 30 日,失访 186 例;可供分析的有效随访病例 438 例为研究对象。患者的临床资料包括年龄、性别、病理类型、胸腔积液量、胸腔积液颜色、胸腔积液分布、淋巴结转移部位、是否伴心包积液、是否伴双肺及其他器官转移;胸腔积液引流方式、取得病理方法、胸腔积液细胞学;以及胸腔局部治疗、接受全身化学治疗情况、肺部放射治疗、分子靶向药物治疗等。

所有患者确诊时均行 64 排以上胸部 CT 检查及胸腔积液脱落细胞学检查。肺癌恶性胸腔积液诊断依靠临床表现、胸腔积液或胸膜细胞学检查、纤维支气管镜活检、淋巴结穿刺活检、经皮肺穿刺活检等取得病理诊断。胸腔积液量以胸片影像判断为少量、中量、大量。以第 2 和第 4 前肋为界,第 4 肋以下的为少量(一般小于 500 mL),2~4 肋为中等量(约 1 000 mL),超过第 2 肋为大量(一般大于 1 500 mL)。

1.2 治疗方式 患者胸腔穿刺或胸腔小导管引流后行胸腔内药物灌注,灌注药物分为铂类化学治疗药物、非铂类化学治疗药物、生物免疫制剂、中成药制剂、多种药物联合灌注,每周灌注 2 次,共 2~4 次。胸腔积液穿刺引流及控制基本稳定后行全身静脉化学治疗。对接受了基因检测的表皮生长因子受体(EGFR)突变型腺癌予以酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗,部分患者行肺部肿瘤适形放射治疗。

1.3 疗效判断 胸腔积液局部控制疗效判断标准根据 WHO 疗效标准,分为完全缓解(CR):患者经治疗后胸腔积液完全吸收,症状消失,经临床、胸片和 B 超检查未见胸腔积液,胸膜增厚小于原有胸腔积液范围的 1/2,维持 30 d 以上;部分缓解(PR):经临床、胸片和 B 超检查,胸腔积液减少 1/2 以上,或有较明显的胸膜增厚(>1/2 胸腔),症状改善,维持 30 d 以上,不需要抽液;无效(NC):胸腔积液仍继续或迅速增长,或胸腔积液量减少不到 1/2,治疗后 30 d 内必须再次抽液者。有效=CR+PR。无进展生存期(PFS)定义为确诊肺癌恶性胸腔积液后至病情进展时间,总生存期(OS)定义为确诊肺癌恶性胸腔积液后至患者死亡时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。非正态分布计量资料以中位数(*m*)表示,组间率的比较采用  $\chi^2$  或 Fisher 确切概率法检验。组间 PFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 绘图,Log-Rank 检验组间生存时间的差异。多因素 Cox 回归分析进展风险和死亡风险因素。所有检验为双向检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌恶性胸腔积液患者临床病理特征 在有效随访 438 例肺癌恶性胸腔积液患者中,男 284 例,女 154 例,男女比例为 1.84:1.00;年龄 28~91 岁,中位年龄 63 岁。肺腺癌 255 (58.2%)例最多见,其次为未能分类癌 99(22.6%)例,肺鳞癌 51(11.6%)例,小细胞肺癌 33(7.5%)例。经胸片影像判断,肺癌恶性胸腔积液初次诊断时恶性胸腔积液量以少量多见,为 193 例(44.1%),其次为中量 158 例(36.1%),大量 87 例

(19.8%)。部位分布以右侧胸腔积液最多见,为 195 例(44.5%)。出现双肺转移者 38 例(8.7%),出现其他脏器转移者 25 例(5.7%)。本组资料中,截止 2014 年 9 月 30 日未死亡患者共 6 例。见表 1。

表 1 438 例肺癌恶性胸腔积液患者基线特征及中位生存时间(月)

| 项目    | 组别    | <i>n</i> | 构成比(%) | <i>m</i> PFS | <i>P</i> <sub>1</sub> | <i>m</i> OS | <i>P</i> <sub>2</sub> |
|-------|-------|----------|--------|--------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| 性别    | 男     | 284      | 64.8   | 3.0          | 0.061                 | 7.0         | 0.072                 |
|       | 女     | 154      | 35.2   | 4.5          |                       | 10.0        |                       |
| 年龄(岁) | ≤60   | 187      | 42.7   | 3.0          | 0.773                 | 8.0         | 0.457                 |
|       | >60   | 251      | 57.3   | 4.0          |                       | 7.0         |                       |
| 组织学类型 | 腺癌    | 255      | 58.2   | 4.0          | 0.359                 | 9.0         | 0.061                 |
|       | 鳞癌    | 51       | 11.6   | 6.0          |                       | 11.0        |                       |
|       | 小细胞肺癌 | 33       | 7.5    | 4.0          |                       | 5.0         |                       |
|       | 未分类癌  | 99       | 22.6   | 3.0          |                       | 5.0         |                       |
| 胸腔积液量 | 少量    | 193      | 44.1   | 4.0          | 0.567                 | 8.0         | 0.263                 |
|       | 中量    | 158      | 36.1   | 4.0          |                       | 7.0         |                       |
|       | 大量    | 87       | 19.9   | 3.0          |                       | 6.0         |                       |
| 部位    | 左侧    | 151      | 34.5   | 4.0          | 0.985                 | 8.0         | 0.842                 |
|       | 右侧    | 195      | 44.5   | 4.0          |                       | 8.0         |                       |
|       | 双侧    | 92       | 21.0   | 3.0          |                       | 5.0         |                       |
| 颜色    | 黄色    | 166      | 37.9   | 3.5          | 0.118                 | 7.0         | 0.731                 |
|       | 红色    | 269      | 61.4   | 4.0          |                       | 8.0         |                       |
|       | 乳糜色   | 3        | 0.7    | 4.0          |                       | 13.0        |                       |
| 双肺转移  | 无     | 400      | 91.3   | 4.0          | 0.444                 | 8.0         | 0.044                 |
|       | 有     | 38       | 8.7    | 2.0          |                       | 4.0         |                       |
| 远处转移  | 无     | 413      | 94.3   | 4.0          | 0.577                 | 8.0         | 0.266                 |
|       | 有     | 25       | 5.7    | 3.0          |                       | 5.0         |                       |
| 淋巴结转移 | 无     | 127      | 29.0   | 4.0          | 0.602                 | 8.0         | 0.334                 |
|       | 有     | 311      | 71.0   | 4.0          |                       | 7.5         |                       |
| 心包积液  | 无     | 356      | 81.3   | 4.0          | 0.19                  | 8.0         | 0.008                 |
|       | 有     | 82       | 18.7   | 3.0          |                       | 5.0         |                       |

*P*<sub>1</sub>:*m*PFS 统计 *P* 值;*P*<sub>2</sub>:*m*OS 统计 *P* 值。

2.2 肺门及纵膈淋巴结转移与恶性胸腔积液、心包积液、远处转移的关系 观察经 64 排以上胸部 CT 检查提示肺门及纵膈淋巴结转移在胸腔积液及其伴发心包积液、远处器官转移时的相关情况。肺癌恶性胸腔积液有 71.0%(311/438)发生肺门及纵膈淋巴结转移。伴发心包积液时,86.6%(71/82)发生肺门及纵膈淋巴结转移。肺门及纵膈淋巴结肿大与远处器官转移无明显相关性(*P*=0.614)。见表 2。

表 2 淋巴结转移与恶性胸腔积液、心包积液、远处转移的关系(*n*)

| 淋巴结转移            | 心包积液   |    |    | 胸腔积液量 |    |    | 其他远处转移 |    |
|------------------|--------|----|----|-------|----|----|--------|----|
|                  | 无      | 少量 | 大量 | 无     | 少量 | 大量 | 无      | 有  |
| 无                | 116    | 9  | 2  | 59    | 38 | 30 | 122    | 5  |
| 肺门               | 35     | 4  | 0  | 21    | 13 | 5  | 37     | 2  |
| 纵膈               | 180    | 48 | 2  | 104   | 89 | 37 | 215    | 15 |
| 锁骨上 <sup>a</sup> | 20     | 14 | 0  | 6     | 15 | 13 | 32     | 2  |
| 腹腔 <sup>a</sup>  | 5      | 3  | 0  | 3     | 3  | 2  | 7      | 1  |
| <i>P</i>         | <0.001 |    |    | 0.012 |    |    | 0.614  |    |

<sup>a</sup>:25 例锁骨上及腹腔淋巴结肿大均伴纵膈淋巴结肿大。

表 3 胸腔局部治疗方案[n(%)]

| 胸腔积液可控时间 | 未用药<br>(n=235) | 铂类化学治疗<br>(n=33) | 非铂化学治疗<br>(n=3) | 生物制剂<br>(n=69) | 中成药<br>(n=14) | 铂类+生物制剂<br>(n=82) | 铂类+恩度<br>(n=2) |
|----------|----------------|------------------|-----------------|----------------|---------------|-------------------|----------------|
| <2 周     | 94(40.0)       | 14(42.4)         | 1(33.3)         | 32(46.4)       | 5(35.7)       | 19(23.3)          | 1(50.0)        |
| 2~4 周    | 65(27.7)       | 10(30.3)         | 1(33.3)         | 22(31.9)       | 4(28.6)       | 29(35.4)          | 1(50.0)        |
| >4 周     | 76(32.3)       | 9(27.3)          | 1(33.3)         | 15(21.7)       | 5(35.7)       | 34(41.5)          | 0              |

表 4 438 例肺癌恶性胸腔积液患者治疗相关因素与中位生存时间

| 项目       |        | n   | 构成比(%) | mPFS | P <sub>1</sub> | mOS  | P <sub>2</sub> |
|----------|--------|-----|--------|------|----------------|------|----------------|
| 胸腔积液控制时间 | 2 周控制  | 166 | 37.9   | 4.0  | 0.014          | 9.0  | 0.002          |
|          | 4 周控制  | 132 | 30.1   | 5.0  |                | 9.0  |                |
|          | 4 周末控  | 140 | 32.0   | 3.0  |                | 5.0  |                |
| 化学治疗周期数  | 未化学治疗  | 184 | 42.0   | 2.0  | <0.001         | 5.0  | <0.001         |
|          | 1~2 周期 | 91  | 20.8   | 3.0  |                | 6.0  |                |
|          | 3~4 周期 | 57  | 13.0   | 5.0  |                | 10.0 |                |
|          | 5~6 周期 | 60  | 13.7   | 7.0  |                | 11.0 |                |
| TKI 治疗   | 无      | 383 | 87.4   | 3.0  | 0.011          | 7.0  | 0.001          |
|          | 有      | 55  | 12.6   | 6.0  |                | 13.0 |                |
| 放射治疗     | 无      | 348 | 79.5   | 3.0  | 0.013          | 7.0  | 0.005          |
|          | 有      | 90  | 20.5   | 6.0  |                | 11.0 |                |

P<sub>1</sub>: mPFS 统计 P 值; P<sub>2</sub>: mOS 统计 P 值。

表 5 无进展生存和总生存的多变量 Cox 回归结果

| 因素                       | PFS   |             |        | OS    |             |        |
|--------------------------|-------|-------------|--------|-------|-------------|--------|
|                          | HR    | 95% CI      | P      | HR    | 95% CI      | P      |
| 性别(女 vs. 男)              | 0.849 | 0.689~1.046 | 0.123  | 0.800 | 0.634~0.996 | 0.046  |
| 年龄 <sup>a</sup>          | 0.995 | 0.986~1.004 | 0.245  | 1.000 | 0.990~1.009 | 0.975  |
| 组织学类型(鳞癌 vs. 腺癌)         | 0.644 | 0.467~0.888 | 0.007  | 0.588 | 0.413~0.839 | 0.003  |
| 组织学类型(小细胞肺癌 vs. 腺癌)      | 0.994 | 0.665~1.486 | 0.975  | 1.022 | 0.663~1.575 | 0.920  |
| 组织学类型(未分类癌 vs. 腺癌)       | 0.737 | 0.573~0.946 | 0.017  | 0.872 | 0.672~1.132 | 0.304  |
| 胸腔积液量(中量 vs. 少量)         | 0.979 | 0.787~1.218 | 0.849  | 0.933 | 0.737~1.180 | 0.561  |
| 胸腔积液量(大量 vs. 少量)         | 0.910 | 0.695~1.191 | 0.491  | 1.020 | 0.770~1.351 | 0.890  |
| 心包积液(有 vs. 无)            | 1.246 | 0.961~1.614 | 0.097  | 1.386 | 1.063~1.809 | 0.016  |
| 双肺转移(有 vs. 无)            | 0.977 | 0.686~1.390 | 0.896  | 1.191 | 0.830~1.708 | 0.342  |
| 化学治疗周期数(≥3 周期 vs. <3 周期) | 0.522 | 0.419~0.649 | <0.001 | 0.494 | 0.389~0.627 | <0.001 |
| 局部缓解时间(4 周内控制 vs. 未控)    | 0.727 | 0.585~0.904 | 0.004  | 0.662 | 0.526~0.832 | <0.001 |
| TKI 治疗(有 vs. 无)          | 0.704 | 0.517~0.959 | 0.026  | 0.645 | 0.458~0.907 | 0.012  |
| 放射治疗(有 vs. 无)            | 0.887 | 0.685~1.148 | 0.363  | 0.882 | 0.662~1.174 | 0.389  |

<sup>a</sup>: 年龄为连续变量进入方程。

**2.3 胸腔积液局部可控制的预后因素** 肺癌恶性胸腔积液可控制相关因素分析中, 多变量 Logistic 回归分析表明, 男性(OR=0.597, P=0.035)、小细胞肺癌相对于腺癌(OR=0.211, P<0.001)、胸腔积液大量(OR=0.540, P=0.037)、右侧胸腔积液相对于左侧(OR=0.512, P=0.009)可能是恶性胸腔积液局部难控制的独立因素。胸腔积液局部可控制预后因素与年龄、胸腔积液颜色、是否伴肺门纵膈淋巴结转移无明显

相关性(P>0.05)。胸腔内灌注不同药物的分类观察中, 不同类胸腔内药物灌注在胸腔局部控制的疗效比较中差异无统计学意义(Fisher 确切概率法, P=0.177)。见表 3。

**2.4 肺癌恶性胸腔积液患者预后及其影响因素** 肺癌恶性胸腔积液从确诊开始计算, 出现胸腔积液后 mPFS 4 个月(95% CI: 3.540~4.460), mPFS 8 个月(95% CI: 6.941~9.059)。恶性胸腔积液非小细胞肺癌与小细胞肺癌 PFS、OS 差异无统

计学意义( $P>0.05$ )。

胸腔积液局部可控与患者 OS 预后相关,胸腔积液局部可控制患者 OS 优于难控制者( $mOS$ :9 个月 *vs.* 5 个月, $P<0.001$ )。胸腔积液 2 周控制率与 4 周控制率对 OS 预后差异无统计学意义( $mOS$ :9 个月 *vs.* 10 个月, $P=0.406$ )。与无双肺转移患者相比,伴有双肺转移患者的 OS 显著降低( $mOS$ :8 个月 *vs.* 4 个月, $P=0.044$ )。而有无其他器官转移的 OS 差异无统计学意义( $mOS$ :5 个月 *vs.* 8 个月, $P=0.266$ )。

298 例(68.0%)患者经治疗后胸腔积液在 4 周内可控制,超过 4 周末控制者有 140 例(32.0%)。两组 PFS 和 OS 差异均有统计学意义( $mPFS$ :4 个月 *vs.* 3 个月, $P=0.004$ ; $mOS$ :9 个月 *vs.* 5 个月, $P<0.001$ )。完成 3 个及以上化学治疗周期者 PFS 和 OS 均显著长于仅完成 2 个及以内化学治疗周期患者( $mPFS$ :6 个月 *vs.* 2 个月, $P<0.001$ ; $mOS$ :12 个月 *vs.* 5 个月, $P<0.001$ )。接受 TKI 治疗患者的 PFS 和 OS 均显著长于无 TKI 治疗患者( $mPFS$ :6 个月 *vs.* 3 个月, $P=0.0011$ ; $mOS$ :13 个月 *vs.* 7 个月, $P=0.001$ )。接受肺部放射治疗患者的 PFS 和 OS 长于未接受放射治疗患者( $mPFS$ :6 个月 *vs.* 3 个月, $P=0.013$ ; $mOS$ :11 个月 *vs.* 7 个月, $P=0.005$ )。见表 4。

**2.5 肺癌恶性胸腔积液多变量 Cox 回归结果分析** 多变量 Cox 回归分析表明,组织学类型、局部缓解时间、化学治疗周期数和 TKI 治疗是进展风险的独立预测因素。鳞癌和其他组织学类型患者的进展风险低于腺癌( $HR=0.644$ , $P=0.007$ )。胸腔积液 4 周内缓解患者的进展风险显著低于未缓解者( $HR=0.727$ , $P=0.004$ )。完成化学治疗周期数大于 2 周期以及服用 TKI 治疗的患者进展风险都显著降低( $HR=0.522$ , $P<0.01$ ; $HR=0.704$ , $P=0.026$ )。对 OS 而言,性别、组织学类型、心包积液、局部缓解时间、化学治疗周期数以及 TKI 均是总生存的独立预后因素,而与胸腔积液量、胸腔积液部位、胸腔积液颜色无明显相关性。即女性、鳞癌、不伴心包积液、3 周期及以上化学治疗、TKI 治疗、胸腔积液 4 周内可控制的患者总生存预后较好。见表 5。

### 3 讨 论

肺癌恶性胸腔积液可为恶性肿瘤的首发症状出现,也可以是肿瘤治疗后复发的症状,生存时间短<sup>[4]</sup>。据报道,胸腔积液在首诊肺癌时发生的比例约 11.0%~32.0%<sup>[4]</sup>。若考虑肺癌治疗后耐药因素,治疗后出现胸腔积液患者预后更差。最近一项研究认为,极少量胸腔积液( $<10$  mm)的存在可以提示非小细胞肺癌预后差<sup>[5]</sup>。

通常情况下,恶性胸腔积液产生的风险包括腺癌或大细胞癌、肺癌体积大、淋巴结受累<sup>[6]</sup>。本组研究中,肺癌恶性胸腔积液有 71.0%(311/438)发生肺门及纵膈淋巴结转移,伴发心包积液时,86.6%(71/82)发生肺门及纵膈淋巴结转移。

恶性胸腔积液的诊断一般通过患者的病史、体检、胸腔积液生化、细胞病理学以及影像学检查来确定。X 射线侧位摄片可检测到 50 mL 胸腔积液,胸部超声检查可检测到 5 mL 的胸腔积液,非超声定位胸腔穿刺气胸发生率可达 8.6%以上,经超声定位胸腔穿刺可明显减少气胸发生率至 1.1%以下<sup>[7]</sup>。CT 诊断特异度为 22.0%~56.0%,灵敏度为 88.0%~100%,具体表现有胸膜环形增厚,胸膜呈结节样改变,脏层胸膜增厚大于 25 px 和纵膈胸膜受侵等<sup>[8]</sup>。胸部 CT 还能了解肺内转移、纵膈肺门淋巴结等情况。本研究观察肺门及纵膈淋巴结肿大在恶性胸腔积液、心包积液、远处转移时的分布,提示肺门及纵膈淋巴结肿大是导致胸腔积液的重要因素,而远处器官转移

为血行转移途径。

胸腔积液脱落细胞学检查创伤小,留取简单,胸腔积液及时离心包埋后石蜡切片能提高病理细胞学检出阳性率<sup>[9-10]</sup>。应用 CT 或超声引导下的胸膜活检,灵敏度可达 86.0%~100%,特异度达 100%,且 CT 引导下穿刺可对小于 5 mm 胸膜增厚进行活检<sup>[11]</sup>。本研究约 19.2%患者通过胸膜活检确诊。

恶性胸腔积液治疗的主要目的是减轻呼吸困难症状。局部治疗包括临床观察、治疗性胸腔穿刺引流术、置入肋间引流管引流术和胸腔内灌注硬化剂、胸腔镜和胸膜固定术。胸腔置管闭式引流术减少穿刺次数,利于后续的腔内注药,是目前临床最常用方法<sup>[12]</sup>。本研究中使用小口径(10-14 F)引流管,胸腔引流导管率为 57.6%。

药物治疗是目前恶性胸腔积液最主要的方法。何种药物胸腔内灌注更优,缺少多中心大样本随机临床试验证实。本研究为回顾性研究,分类比较各类药物胸腔灌注在胸腔积液局部控制疗效中无明显差异。作者认为,胸腔内留置引流小导管,局部治疗联合有效全身治疗的综合治疗可能为有效控制恶性胸腔积液的方法。

本研究表明,肺癌恶性胸腔积液  $mPFS$  4 个月, $mOS$  8 个月。胸腔积液局部可控与患者总生存预后相关,胸腔积液局部可控制患者总生存优于难控制者, $mOS$  9 个月。而另外 140 例(32.0%)肺癌恶性胸腔积液为难治性胸腔积液,预后更差, $mOS$  5 个月,可能与肿瘤胸膜转移未控相关,目前对这部分难治性胸腔积液的原因及治疗还缺少系统深入的研究。男性、小细胞肺癌相对腺癌、胸腔积液大量、右侧胸腔积液相对于左侧是恶性胸腔积液局部难控制的独立预后因素。大量胸腔积液相对控制较难,与局部肿瘤负荷相关。男性相对女性胸腔积液难以控制,可能与肿瘤基因状态、吸烟等因素相关。其中小细胞肺癌病例局部控制较差可能与未首选依托泊苷类化学治疗有关,且病例相对较少。胸腔积液局部可控制预后因素与年龄、胸腔积液颜色、是否伴肺门纵膈淋巴结转移无明显相关性。

多变量 Cox 回归分析表明,组织学类型、局部缓解时间、化学治疗周期数和 TKI 治疗是进展风险和死亡风险的独立预测因素,提示胸腔积液局部可控制和有效全身治疗是影响肺癌恶性胸腔积液患者进展和生存的重要因素。需要指出的是,本研究中,病理诊断未能明确组织学分类的肺癌 99 例,占 22.6%,可能对肿瘤类型在预后因素中的判断有一定的不确定性。研究认为,除病理类型外,女性、不伴心包积液、3 周期及以上化学治疗、TKI 治疗、胸腔积液 4 周内可控制的肺癌恶性胸腔积液患者总生存预后较好。预后因素中,与胸腔积液量、胸腔积液部位、胸腔积液颜色等因素无明显相关性。

基于上述研究,对肺癌胸腔积液应更关注胸腔积液能否控制、能否 TKI 治疗、选择有效化学治疗方案等方面,而非胸腔积液部位、量、颜色等局部性状,则更有利于肺癌伴胸腔积液的疾病总体的控制和总生存时间的延长。肺癌恶性胸腔积液的治疗应基于患者的症状、一般体能状况、肿瘤类型、药物治疗的反应以及预期存活时间、患者经济状况等因素制定。随着对肺癌及胸腔微环境的深入和分子生物学的发展,特别是靶向药物包括单克隆中和抗体、可溶性受体和小分子抑制剂等研究,相信对肺癌恶性胸腔积液的认识会更加深入,对该类患者的诊治会取得更大进步。

### 参考文献

[1] Thomas JM, Musani AI. Malignant pleural(下转第 3802 页)

- [8] Mccoll KE, Watabe H, Derakhshan MH. Role of gastric atrophy in mediating negative association between Helicobacter pylori infection and reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma [J]. Gut, 2008, 57(6):721-723.
- [9] Ferreres JC, Fernandez F, Rodriquez VA, et al. Helicobacter pylori in Barrett's oesophagus [J]. Histol Histopathol, 1991, 6(3):403-408.
- [10] Ferrández A, Benito R, Arenas J, et al. CagA-positive Helicobacter pylori infection is not associated with decreased risk of Barrett's esophagus in a population with high H. pylori infection rate [J]. BMC gastroenterol, 2006, 6:7
- [11] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies [J]. J Chronic Dis, 1987, 40(9):893-903.
- [12] 刘关键, 吴泰相, 康德英. Meta 分析中的统计学过程 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(4):538-539.
- [13] 吴泰相, 刘关键, 赵娜, 等. 观察性研究系统评价/Meta 分析的方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(5):337-341.
- [14] Newton M, Bryan R, Burnham WR, et al. Evaluation of helicobacter pylori in reflux oesophagitis and barrett's oesophagus [J]. Gut, 1997, 40(1):9-13.
- [15] Werdmuller B, Loffeld R. Helicobacter pylori Infection Has No Role in the Pathogenesis of Reflux Esophagitis [J]. Dig Dis Sci, 1997, 42(1):103-105.
- [16] Vieth M, Masoud B, Meining A, et al. Helicobacter pylori infection; protection against Barrett's mucosa and neoplasia? [J]. Digestion, 2000, 62(4):225-231.
- [17] Lord RV, Frommer DJ, Inder S, et al. Prevalence of helicobacter pylori infection in 160 patients with barrett's oesophagus or barrett's adenocarcinoma [J]. Aust N Z J Surg, 2000, 70(1):26-33.
- [18] Rugge M, Russo V, Busatto G, et al. The phenotype of gastric mucosa coexisting with Barrett's oesophagus [J]. J Clin Pathol, 2001, 54(6):456-460.
- [19] 董来华, 陈龙根, 王维武. Barrett 食管与幽门螺杆菌感染关系的研究 [J]. 医师进修杂志, 2003, 26(12):24-25.
- [20] Loffeldr J, Van der putten a B. helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease; a cross-sectional epidemiological study [J]. Neth J Med, 2004, 62(6):188-191.
- [21] Rajendra S, Ackroyd R, Robertson IK, et al. Helicobacter pylori, ethnicity, and the gastroesophageal reflux disease spectrum: a study from the East [J]. Helicobacter, 2007, 12(2):177-183.
- [22] 赵晶京, 房殿春. 幽门螺杆菌感染与 Barrett 食管关系的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(4):355-357.
- [23] 王清华, 郭新宁. Barrett 食管、反流性食管炎与幽门螺杆菌相关性研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(1):26-27.
- [24] 刘国和. Barrett 食管与幽门螺杆菌 Cag 基因型的关系 [J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(3):10-10.
- [25] 陈耀明, 颜士岩, 范建高. 不同检测方法探讨幽门螺杆菌感染与 Barrett 食管之间的关系 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(4):347-349.

(收稿日期:2015-03-21 修回日期:2015-06-23)

(上接第 3798 页)

- effusions: a review [J]. Clin Chest Med, 2013, 34(3):459-471.
- [2] Heffner JE. Management of the patient with a malignant pleural effusion [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2010, 31(6):723-733.
- [3] Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of Life measures of extent of disease [J]. Chest, 2000, 117(1):73-78.
- [4] Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(10):1485-1489.
- [5] Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN, et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(9):960-967.
- [6] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608:1-22.
- [7] Duncan DR, Morgenthaler TI, Ryu JH, et al. Reducing i-atrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in a zero-risk environment [J]. Chest, 2009, 135(5):1315-1320.
- [8] Helm EJ, Matin TN. Gleeson FV imaging of the pleura [J]. Magn Reson Imaging, 2010, 32(6):1275-1286.
- [9] Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy [J]. Chest, 2010, 137(1):68-73.
- [10] 黄金长, 张功亮. 细胞块石蜡包埋及免疫细胞化学染色技术在胸腹水细胞病理学诊断中的应用价值 [J]. 实验与检验医, 2013, 10(31):489-490.
- [11] Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2003, 361(9366):1326-1330.
- [12] Bibby AC, Maskell NA. Pleural procedures: intercostal chest drains and indwelling pleural catheters [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2011, 72(6):331-335.

(收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-05-19)