

美国 2018 版恶性胸腔积液管理指南的解读



申永春, 陈磊, 文富强

四川大学华西医院呼吸与危重症医学科/生物治疗国家重点实验室呼吸病学研究室(成都 610041)

【摘要】 目前恶性胸腔积液管理仍是临床工作面临的巨大挑战。2018 年 11 月, 美国胸科协会、胸外科医师学会与胸部放射学学会基于最新临床研究证据, 针对恶性胸腔积液管理中的 7 个临床问题, 作出了相应临床意见推荐。本文对此进行解读, 以期规范恶性胸腔积液管理和未来相关研究提供参考依据。

【关键词】 恶性胸腔积液; 管理; 美国胸科协会; 美国胸外科医师学会; 美国胸部放射学学会; 指南; 解读

Management of malignant pleural effusion: an interpretation of 2018 ATS/STS/STR clinical practice guideline

SHENG Yongchun, CHEN Lei, WEN Fuqiang

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Division of Pulmonary Diseases of State Key Laboratory of Biotherapy of China, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: WEN Fuqiang, Email: wenfuqiang.scu@gmail.com

【Abstract】 The management of malignant pleural effusion remains a clinical challenge. In November 2018, American Thoracic Society, Society of Thoracic Surgeons, and Society of Thoracic Radiology summarized the recent advances and provided 7 recommendations for clinical problems of the management of malignant pleural effusion. This paper interprets these recommendations to provide references for management and research on malignant pleural effusion.

【Key words】 Malignant pleural effusion; Management; American Thoracic Society; American Society of Thoracic Surgeons; American Society of Thoracic Radiology; Guideline; Interpretation

恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion, MPE) 管理是临床工作中经常遇到的问题, MPE 为原发于胸膜的恶性肿瘤或者其他位置来源的恶性肿瘤转移至胸膜导致的胸腔积液, 临床上以后者较为常见, 如肺癌、乳腺癌、胃肠道肿瘤的转移均可导致 MPE^[1,2]。2012 年, 美国约 126 825 人次因 MPE 住院, 平均住院日为 5.5 天, 住院死亡率为 11.6%, 人均住院费用 42 376 美金^[3]。目前 MPE 的发生率呈现随恶性肿瘤发病率增加而增加的趋势, 其导致的医疗费用和患者死亡率均较高, 因此 MPE 的管理是临床的一大难题。针对 MPE 如何选择治疗方案, 仍存在较多争议。2018 年 11 月, 美国胸科协会、胸外科医师学会与胸部放射学学会基于最新临床研究证据, 针对 MPE 管理中的 7 个临床问题, 作

出了相应临床意见推荐^[4]。现就这 7 个临床问题解读如下。

1 确诊或怀疑 MPE 患者, 应该在超声引导下进行胸腔操作吗?

胸腔穿刺、胸腔置管引流等一系列胸腔操作常用于 MPE 的诊断与治疗, 但胸腔操作可能会导致气胸、出血等并发症, 为患者带来临床风险, 尤其是胸腔穿刺导致的气胸问题常引人关注。上世纪九十年代研究报道, 对于不明原因的胸腔积液患者, 胸腔穿刺后气胸发生率可高达 39%^[5]。2010 年, *Ann Intern Med* 发表了 1 个纳入 24 个研究, 6 605 例研究对象的 Meta 分析结果表明, 胸腔穿刺后气胸的整体发生率为 6.0%, 采用超声引导可降低气胸的发生风险 (4.0% vs. 9.3%, OR=0.3)^[6]。2013 年, 1 个纳入 62 261 例次胸腔穿刺的研究表明, 胸腔穿刺后气胸发生率 2.7%, 而超声引导可降低 19% 的气胸

DOI: 10.7507/1672-2531.201812081

基金项目: 国家重点研发计划项目 (编号: 2016YFC1304500)

通信作者: 文富强, Email: wenfuqiang.scu@gmail.com



风险^[7]。上述研究均表明超声引导下的胸腔穿刺可以降低穿刺风险,提高医疗安全。

推荐意见: 尽管尚无高质量的随机对照试验证实超声引导有助于降低 MPE 患者胸腔操作后气胸、出血等并发症的发生风险,但鉴于超声检查的安全性很高,本版指南建议对已确诊或怀疑 MPE 患者进行胸腔操作时,应予以超声引导(有条件推荐)。本推荐基于有限的 MPE 相关研究,也基于其他类型胸腔积液的大型研究结果, MPE 患者进行胸腔操作时是否需要超声引导取决于医生临床经验、当地条件及有无超声设备。

2 已确诊或怀疑 MPE 的无症状患者,应进行胸腔穿刺排除胸腔积液吗?

对无症状的 MPE 患者是否应积极穿刺、抽取胸腔积液,临床仍有争议。Tremblay 等^[8]进行了为期 3 个月的回顾性研究,共纳入 113 例肺癌相关 MPE 患者,14 例患者无症状或者无需进一步操作,其中 13 例患者平均随访 98 天,结果发现这些患者并不需要进一步的胸腔操作。但该研究为回顾性研究,且临床样本量较小,随访时间相对较短,因此其结论准确性还需商榷。Porcel 等^[9]发现新诊断肺癌的 556 例患者中,40% 患者伴有 MPE,其中 112 例有少/极少量胸腔积液,而这些患者在随访期间不需要侵入性的胸腔穿刺引流等胸腔操作。

推荐意见: 已明确诊断或怀疑 MPE 患者,只要患者无呼吸困难等症状,则无须开展治疗性的胸腔穿刺引流(有条件推荐)。目前尚无足够证据显示,胸腔穿刺引流会使无症状 MPE 患者临床受益。只在有需收集标本进行癌症临床分期或需获取分子标志物表达情况等临床需要时,才有必要考虑行胸腔穿刺引流。

3 出现症状的已确诊或怀疑 MPE 患者,应该进行胸腔穿刺大量排液和胸膜腔压力测定吗?

有症状的 MPE 患者开展治疗性的胸腔穿刺可以明确大量排液后能否缓解呼吸困难,如果大量排液后呼吸困难不能缓解,则有必要寻找其他原因如肺栓塞、心包积液等,此时无需再考虑胸腔本身的操作,同时可以确定是否存在肺膨胀不全^[10]。大量抽取胸腔积液后仍有高达 30% 的患者存在肺不可复张,而这正是胸膜固定术的禁忌症之一^[11-13],因此明确判断有无肺膨胀不良对后续干预措施选择具有重要的指导作用。测定胸腔内压力或弹性(压力

随着排液体积变化而变化的情况)是判断排液后肺是否会膨胀的最常见手段,但这种方法是基于压力曲线,而非穿刺后影像学改变^[13,14]。基于 55 例接受了博来霉素胸膜固定的 MPE 患者的研究发现,如果胸腔穿刺引流 500 mL 后弹性小于 19 cm H₂O,则胸膜固定成功率高达 98% 以上,但该研究样本量小,随访周期短,其临床运用还需要更多的证据支持^[15]。

推荐意见: 有症状的 MPE 患者,建议尝试胸腔穿刺大量排液,以助于明确患者的症状是否与胸腔积液有关和判定肺是否具有可复张性(有条件推荐)。

4 已明确或怀疑肺膨胀性的有症状的 MPE 患者,未曾接受针对 MPE 的治疗,应该选择留置胸腔引流管还是胸膜固定术作为一线胸腔干预治疗以缓解呼吸困难?

既往曾推荐 MPE 患者优先使用胸膜固定术,但约 30% 的 MPE 患者存在肺膨胀不良,使用胸膜固定术存在一定的临床禁忌,因此留置胸腔引流管(indwelling pleural catheter, IPC)也推荐用于已知肺膨胀不良的 MPE 患者,但应该优先选择哪项治疗措施,尚未有明确的结论^[16,17]。围绕这个问题,多个研究在 JAMA 等杂志上发表了大量文章进行探讨^[18-21]。综合分析上述研究结果发现,缓解短期(30 天、42 天)呼吸困难,两种干预方式无差异^[18,19],仅 1 个研究发现 6 个月时 IPC 优于胸膜固定术^[19]。在控制住院日方面,所有研究均支持 IPC 优于胸膜固定术,可以缩短 2~3 天左右的住院时间;在治疗成功率方面,综合分析发表的研究结果发现 IPC 成功率高于胸膜固定术;在临床结局方面,现有有限证据表明两种干预方式对患者的生存时间无明显影响^[19]。但需警惕的是,行 IPC 操作的 MPE 患者在皮肤蜂窝织炎、胸腔感染等方面的风险高于胸膜固定术。同时 Ann Am Thorac Soc 发表的 1 个研究进一步证实了上述结论,提出在选择 IPC 或胸膜固定术前应充分评估单个患者的临床特征与经济负担,综合做出判断^[22]。当前的研究表明:一方面 IPC 可降低患者的住院日,提高操作成功率;另一方面胸膜固定术可降低蜂窝织炎的风险,如将两者相结合可以进一步提高胸膜固定成功率,改善患者的生活质量^[23]。本版指南更新侧重于治疗成功率,因此将 IPC 和胸膜固定术同时置于临床一线治疗地位。

推荐意见: 有症状的肺膨胀性良好(或推测膨胀性良好)MPE 患者,如事前未接受过胸腔干预操

作, 并且其症状源自胸腔积液, 临床推荐以 IPC 或胸膜固定术作为一线治疗手段以缓解呼吸困难(有条件推荐)。

5 有症状的 MPE 患者接受滑石粉胸膜固定术时, 应该经胸腔镜喷洒滑石粉微粒还是注入滑石粉匀浆?

滑石粉是目前运用最广泛的胸膜固定剂之一, 其疗效也得到了临床公认^[24]。关于滑石粉的给药方式, 目前有胸腔镜喷洒滑石粉微粒和注入滑石粉匀浆两种, 然而这两种方法的优劣尚无定论。1 个大

型随机对照试验发现, 胸腔镜喷洒滑石粉微粒和注入滑石粉匀浆两种方式在胸膜固定成功率方面无差异 (78% vs. 72%), 深入分析显示胸腔镜喷洒滑石粉微粒对于肺膨胀良好、对于源自肺癌、乳腺癌的 MPE 患者效果更好^[17]。Yim 等^[25]报道了 57 例肺膨胀性良好的 MPE 患者随机接受胸腔镜喷洒滑石粉微粒和注入滑石粉匀浆两种干预, 发现两组在胸膜固定成功率与住院时间方面无差异。上述结论也得到了系统评价证据的支持^[26]。现有研究关于这两种操作方式对死亡率、呼吸衰竭的影响尚无定论。

推荐意见: 有症状并且肺膨胀良好的 MPE 患

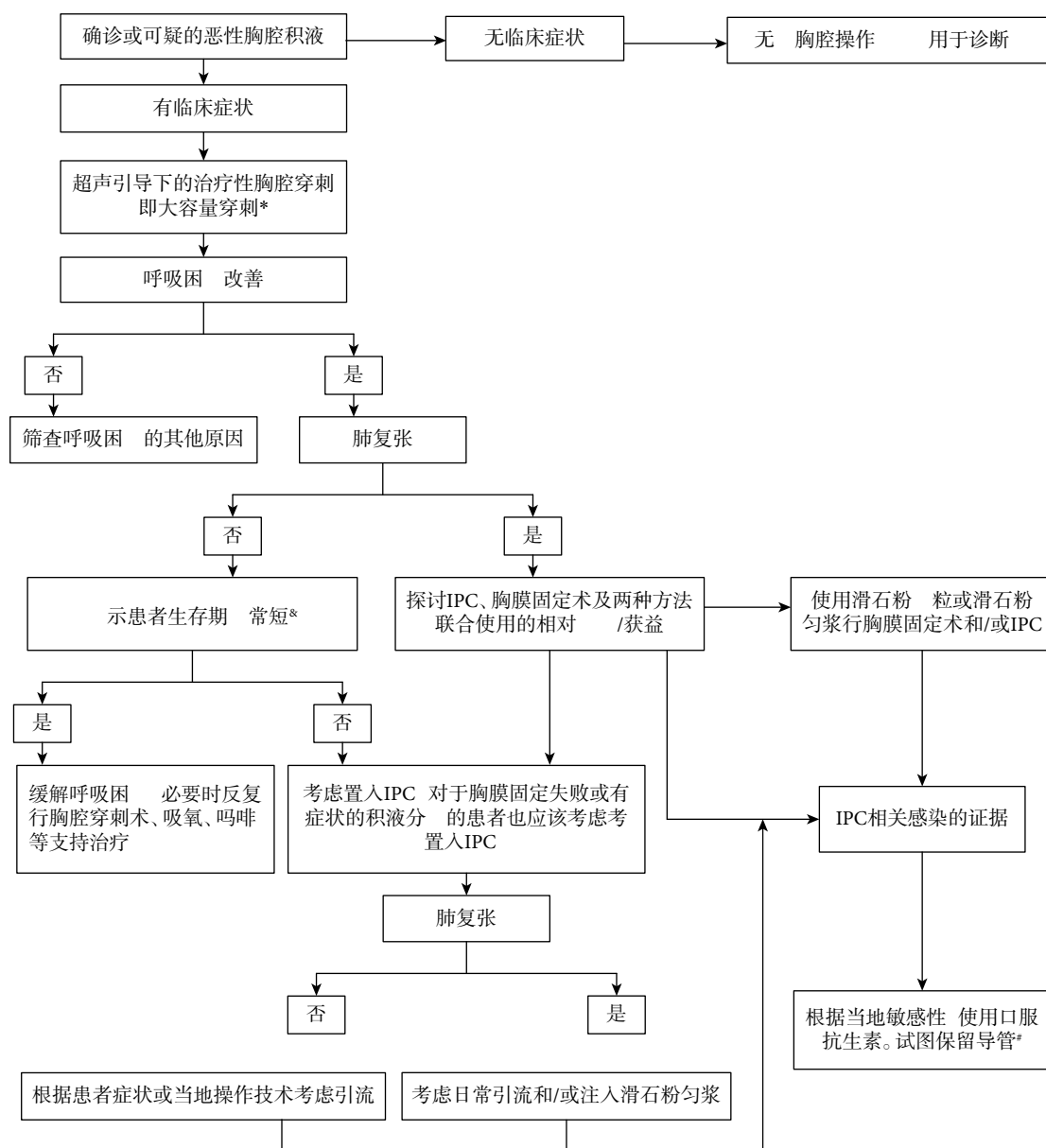


图1 MPE患者管理流程图

*: 目的在于明确肺的膨胀性以及缓解呼吸困难, 此步骤可以省去如果已知患者的呼吸困难源自 MPE; #: 医生并非 MPE 患者预后的可靠预测者, 关于“预期生存期非常短”的推荐是一个很宽泛的概念, 应该基于单个患者的个体化情况判断; #: IPC 相关感染的概率比较低 (20% ~ 40%), 增加相关的治疗 (静脉使用抗生素、入院、拔除导管) 应基于单个患者的具体情况并在患者有感染加重的症状体征时推荐使用

者,喷洒滑石粉微粒和注入滑石粉匀浆的疗效无明显差异,可以任选一种用于临床治疗(有条件推荐)。结合我国实际,首都医科大学附属北京朝阳医院施煥中教授指出,我国目前尚未生产和销售过能注入胸腔的医用滑石粉,只有外用级别的产品,临床切勿以外用产品替代内用药品行胸膜固定术^[27]。

6 存在肺膨胀不全、胸膜固定术失败或积液出现分隔的有症状的 MPE 患者,应该选用 IPC 还是胸膜固定术?

部分 MPE 患者肺膨胀不良,存在一定的胸膜固定禁忌;经过治疗后胸水分隔的患者,其胸膜固定术成功率也受到影响。1 个前瞻性观察性研究发现,虽然使用 IPC 和胸膜固定术两组在死亡率之间没有差异,但 IPC 可以有效缩短住院日^[28]。对于胸膜固定失败的 MPE 患者,IPC 治疗可以有效地控制反复的胸腔积液^[29]。

推荐意见:在临床实践中对于此类患者,建议行 IPC 治疗(有条件推荐)。

7 患者出现 IPC 相关感染(蜂窝织炎、管道感染或胸腔感染)时,应该行单纯的内科治疗还是拔除导管?

因为 IPC 是治疗 MPE 患者的重要方式,故 IPC 相关的感染问题值得临床关注。汇总 3 个临床研究数据发现 IPC 相关的蜂窝织炎和胸腔感染的发生率分别为 7.3% 和 4.6%,相对较低^[19,30,31]。Fysh 等^[32]组织的 1 个国际多中心研究纳入了 1 021 例 IPC 患者,其 IPC 相关感染的发生率为 4.9% (50/1 021),其中 94% 的感染患者在抗生素治疗后得到良好控制。一般而言,抗生素可以控制一般的 IPC 相关感染^[33],目前尚未有证据表明拔出导管优于继续置管。

推荐意见:当患者出现 IPC 相关感染时,可以通过抗生素治疗而无需拔除导管,只有当抗感染治疗效果欠佳时,才考虑拔除导管(有条件推荐)。

8 MPE 患者管理流程

该指南推荐的 MPE 管理流程见图 1。

9 展望

总之,该指南关注的 7 个临床问题主要集中在如何缓解 MPE 患者的临床症状、预防重复性的胸腔操作与缩短住院日方面,关注 MPE 本身的治疗和管理,并未涉及原发肿瘤的治疗。除此之外,临

床医师应针对其原发肿瘤遵循相应的肿瘤治疗指南进行治疗,达到标本兼治的目的。基于当前胸腔积液产生、吸收以及胸膜固定的分子机制认识^[34],未来的临床研究应注重于阻止胸腔积液的产生,加速其吸收,通过最低侵入性的操作固定胸膜,通过加强内科、外科、影像科协作,让 MPE 患者获得最大的临床受益。

致谢 感谢四川大学华西医院呼吸与危重症医学科秦江月硕士在文献查阅与校对方面提供的帮助。

参考文献

- 1 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. *中华内科杂志*, 2014, 53(3): 252-256.
- 2 Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, *et al.* Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(140): 189-198.
- 3 Asciak R, Rahman NM. Malignant pleural effusion: from diagnostics to therapeutics. *Clin Chest Med*, 2018, 39(1): 181-193.
- 4 Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, *et al.* Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(7): 839-849.
- 5 Grogan DR, Irwin RS, Channick R, *et al.* Complications associated with thoracentesis. A prospective, randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med*, 1990, 150(4): 873-877.
- 6 Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, *et al.* Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2010, 170(4): 332-329.
- 7 Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest*, 2013, 143(2): 532-538.
- 8 Tremblay A, Robbins S, Berthiaume L, *et al.* Natural history of asymptomatic pleural effusions in lung cancer patients. *J Bronchology*, 2007, 14(2): 98-100.
- 9 Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, *et al.* Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. *Respirology*, 2015, 20(4): 654-659.
- 10 Huggins JT, Sahn SA, Heidecker J, *et al.* Characteristics of trapped lung: pleural fluid analysis, manometry, and air-contrast chest CT. *Chest*, 2007, 131(1): 206-213.
- 11 Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, *et al.* Management of a malignant pleural effusion: British thoracic society pleural disease guideline 2010. *Thorax*, 2010, 65(Suppl 2): ii32-40.
- 12 Bhatnagar R, Corcoran JP, Maldonado, *et al.* Advanced medical interventions in pleural disease. *Eur Respir Rev*, 2016, 25: 199-213.
- 13 Feller-Kopman D. Therapeutic thoracentesis: the role of ultrasound and pleural manometry. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13: 312-318.
- 14 Lee HJ, Yarmus L, Kidd D, *et al.* Comparison of pleural pressure measuring instruments. *Chest*, 2014, 146(4): 1007-1012.
- 15 Lan RS, Lo SK, Chuang ML, *et al.* Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med*, 1997, 126(10): 768-774.

- 16 Scarci M, Caruana E, Bertolaccini L, *et al.* Current practices in the management of malignant pleural effusions: a survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 24(3): 414-417.
- 17 Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, *et al.* Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*, 2005, 127(3): 909-15.
- 18 Boshuizen RC, Vd Noort V, Burgers JA, *et al.* A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). *Lung Cancer*, 2017, 108: 9-14.
- 19 Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, *et al.* Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 307(22): 2383-2389.
- 20 Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, *et al.* Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(8): 975-982.
- 21 Thomas R, Fysh ETH, 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. *JAMA*, 2017, 318(19): 1903-1912.
- 22 Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, *et al.* Indwelling pleural catheter versus pleurodesis for malignant pleural effusions: a systematic review and meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16(1): 124-131.
- 23 Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, *et al.* Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1313-1322.
- 24 Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, *et al.* Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (5): CD010529.
- 25 Yim AP, Chan AT, Lee TW, *et al.* Thorascopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(6): 1655-1658.
- 26 Mummadi S, Kumbam A, Hahn PY. Malignant pleural effusions and the role of talc poudrage and talc slurry: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*, 2014, 3: 254.
- 27 施焕中. 理性与无奈的选择: 美国2018版恶性胸腔积液管理指南解读. *协和医学杂志*, 2018, 9(6): 89-91.
- 28 Ohm C, Park D, Vogen M, *et al.* Use of an indwelling pleural catheter compared with thorascopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Am Surg*, 2003, 69(3): 198-202.
- 29 Thornton RH, Miller Z, Covey AM, *et al.* Tunneled pleural catheters for treatment of recurrent malignant pleural effusion following failed pleurodesis. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(5): 696-700.
- 30 Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, *et al.* A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*, 1999, 86(10): 1992-1999.
- 31 Fysh ETH, Waterer GW, Kendall PA, *et al.* Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest*, 2012, 142(2): 394-400.
- 32 Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, *et al.* Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest*, 2013, 144(5): 1597-1602.
- 33 Mahmood K, Bower C. Treatment of infection associated with tunneled pleural catheters. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2010, 17(1): 69-72.
- 34 Nasreen N, Mohammed KA, Brown S, *et al.* Talc mediates angiostasis in malignant pleural effusions via endostatin induction. *Eur Respir J*, 2007, 29(4): 761-769.

收稿日期: 2018-12-15 修回日期: 2019-01-12
本文编辑: 樊斯斯