

肺癌恶性胸腔积液的治疗现状与进展

谷雨家¹, 李博¹, 田青怡¹, 姜军^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月16日; 发布日期: 2023年8月23日

摘要

肺癌恶性胸腔积液是常见临床并发症, 治疗方案选择和效果一直备受关注。本综述总结了肺癌恶性胸腔积液的治疗现状和进展, 并展望了未来发展趋势。传统治疗包括胸腔穿刺、胸腔置管引流、化疗和放疗等, 但有局限性。近年来, 免疫治疗、靶向治疗、胸部热灌注治疗、热消融和封闭疗法、液体活检等创新技术不断涌现。个体化治疗将基于患者的分子特征和疾病状态选择最合适的治疗方案。多模式治疗将结合不同治疗方法, 提高治疗效果。创新技术应用将推动液体活检、基因测序和影像引导技术的发展, 提高诊断和治疗精准性。然而, 药物耐药性、个体差异性和治疗安全性等仍是挑战。未来的研究应深入了解肺癌的分子机制和肿瘤微环境, 寻找更多治疗靶点和新药物, 加强个体化医疗应用, 并进行临床试验和大规模研究评估不同治疗方法的疗效和安全性。多学科合作促进治疗方法综合应用, 实现个体化、综合化的治疗策略。综合而言, 肺癌恶性胸腔积液治疗的未来发展将集中在个体化治疗、多模式治疗和创新技术应用上, 以提供更好的治疗效果和生存率。

关键词

肺癌恶性胸腔积液, 肺癌, 免疫治疗, 靶向治疗, 胸部热灌注治疗, 热消融和封闭疗法, 液体活检

Current Status and Progress in the Treatment of Malignant Pleural Effusion in Lung Cancer

Yujia Gu¹, Bo Li¹, Qingyi Tian¹, Jun Jiang^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Oncology Department of The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 26th, 2023; accepted: Aug. 16th, 2023; published: Aug. 23rd, 2023

*通讯作者。

Abstract

Malignant pleural effusion (MPE) in lung cancer is a common clinical complication that has garnered considerable attention regarding treatment strategies and outcomes. This review summarizes the current status and progress in the treatment of MPE in lung cancer and provides insights into future development trends. Traditional treatments, such as thoracentesis, chest tube drainage, chemotherapy, and radiotherapy, have limitations. However, in recent years, innovative techniques have emerged, including immunotherapy, targeted therapy, thoracic hyperthermic perfusion, thermal ablation and occlusion therapy, and liquid biopsy. Personalized therapy will be based on the molecular characteristics of patients and the status of their disease to select the most suitable treatment approach. Multimodal therapy will combine different treatment methods to improve treatment efficacy. The application of innovative techniques will drive the development of liquid biopsies, gene sequencing, and image-guided technologies to enhance diagnostic and treatment precision. Nevertheless, challenges, such as drug resistance, individual variability, and treatment safety, remain. Future research should deepen the understanding of the molecular mechanisms of lung cancer and the tumor microenvironment, identify more therapeutic targets and novel drugs, strengthen the application of personalized medicine, and conduct clinical trials and large-scale studies to assess the efficacy and safety of different treatment modalities. Multidisciplinary collaboration will promote the integrated use of treatment methods to achieve individualized and comprehensive treatment strategies. In conclusion, the future development of the treatment of MPE in lung cancer will focus on personalized therapy, multimodal treatment, and the application of innovative technologies to provide better treatment outcomes and survival rates.

Keywords

Malignant Pleural Effusion, Lung Cancer, Immunotherapy, Targeted Therapy, Thoracic Hyperthermic Perfusion, Thermal Ablation and Occlusion Therapy, Liquid Biopsy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一，它对患者的健康和生活质量造成了巨大的威胁。根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)最新的《2020年全球癌症数据报告》，肺癌是癌症死亡的主要原因，占全球癌症死亡总数的 18.0% [1]。最新数据显示，大约 50%的恶性肿瘤患者可能会发展恶性胸腔积液(MPE)，MPE 通常与肺癌、乳腺癌和淋巴瘤有关，发生率高达 75%，其中肺癌发生率最高[2] [3]。MPE 是晚期恶性肿瘤常见的并发症之一，患者自确诊开始算起其中位生存期只有 4~7 个月，总生存期(Overall Survival, OS) 3~12 个月[4]。根据 Yi-Fang Xu 研究，肺癌恶性胸腔积液(MPE)由于早期症状不明显，许多患者在就诊时已经处于 III 期或 IV 期，这使得手术效果不佳或无法进行根治性手术[5]。此外，肺癌晚期通常会出现转移结节，这些结节会堵塞胸膜上的淋巴管和毛细血管，导致恶性胸水的产生。这种情况会给患者带来胸闷、胸痛和呼吸困难、乏力等症状。乏力，胸腔积液还可能导致肺功能减退、心脏压迫和免疫功能下降，进一步加速疾病进展，进一步影响患者的生活质量和预后[6] [7]。肺癌恶性胸腔积液的传统治疗方法主要包括胸腔穿刺和引流、化疗和放疗等[8]。这些方法在一定程度上可以减轻胸腔积液引起

的症状,但也存在一些局限性,胸腔穿刺和引流:虽然胸腔穿刺和引流可以迅速减轻由积液引起的呼吸困难,但这是一种短期解决方案,不能阻止积液的再次积累。此外,反复进行胸腔穿刺也可能导致患者出现胸痛和感染等并发症。化疗:虽然化疗可以杀死癌细胞,从而控制积液的产生,但对于部分患者来说,化疗的效果可能并不理想。此外,化疗还可能导致一系列副作用,如恶心、呕吐、脱发、疲劳、免疫系统抑制等。放疗:放疗通常用于无法进行手术或化疗的患者,以控制癌症的生长和缓解症状。然而,放疗也有其局限性,例如,它可能对周围的正常组织造成损害,引起一些副作用,如疲劳、皮肤反应、吞咽困难等。另外,放疗对于控制胸腔积液的效果也并不总是显著的。胸膜硬化疗法:这种疗法旨在通过引入刺激性药物(如滑石粉)来引发胸膜炎反应,使胸膜粘连,从而阻止积液的再次积累。然而,这种方法的效果因人而异,且可能引发疼痛、发热、呼吸困难等副作用。此外,某些患者的胸膜可能无法完全粘连,导致治疗效果不佳。胸腔穿刺和引流是最常见的治疗胸腔积液的方法之一[9]。通过穿刺胸膜腔,将积聚的液体抽出,可以缓解患者的呼吸困难和胸痛等症状。然而,胸腔穿刺和引流是一种暂时性的治疗方法,需要反复操作,且存在一定的创伤风险和并发症的可能性。化疗和放疗在肺癌的综合治疗中起着重要作用。它们可以通过抑制肿瘤生长和扩散,减轻胸腔积液的产生[10]。然而,传统的化疗和放疗并不能根治肺癌恶性胸腔积液,并且可能导致一系列的副作用和毒性反应。此外,肺癌对化疗和放疗的耐药性也是一个重要的挑战,这限制了这些治疗方法的长期有效性。传统治疗方法的局限性迫使我们寻找新的治疗策略和方法。近年来,对于治疗肺癌恶性胸腔积液的方法和策略已经取得了重要的进展和突破。首先,免疫治疗是近年来肺癌治疗领域的重要突破之一。免疫检查点抑制剂的引入为胸腔积液治疗带来了新的希望[11]。其次,靶向治疗作为个体化治疗的重要手段,在胸腔积液的治疗中也展现出了潜力[12]。此外,还有一些创新的介入治疗方法,如热消融和封闭疗法。这些方法可以通过局部治疗减少胸腔积液的产生和积聚,从而改善患者的症状和生活质量。

综上所述,我们需要进一步研究和发展新的治疗策略,特别是个体化治疗方法的应用。通过深入了解这些新的治疗进展,可以为医生和研究人员提供更多选择,从而改善肺癌恶性胸腔积液的治疗效果和预后。

2. 传统治疗方式

肺癌恶性胸腔积液的传统治疗方法包括胸腔穿刺和引流、化疗和放疗。然而,这些方法存在一些局限性。胸腔穿刺和引流是暂时性的治疗方法,仅能缓解症状,效果不理想[13]。化疗和放疗无法根治积液且可能引发副作用和耐药性。不同的治疗方案有各自不同的适应症和禁忌症,有不同的优缺点,因此,需要进行综合评估,为每个患者选择最适合的治疗方案。

2.1. 胸腔穿刺抽液、置管引流

胸腔穿刺抽液和置管引流是肺癌恶性胸腔积液的传统治疗方法之一。对于合并恶性胸腔积液(MPE)的肺癌患者来说,肿瘤细胞已经扩散或转移到胸膜,错过了手术治疗的机会。在这种情况下,临床上通常采用内部姑息治疗作为主要方法[14][15]。首要目的是缓解症状:当胸腔积液引起呼吸困难、胸痛或其他不适症状时,胸腔穿刺和抽液可迅速减轻症状,改善患者的舒适度,因此许多临床医生会优先胸腔穿刺抽液和置管引流[16]。此外胸腔穿刺抽液也可以获取积液样本进行实验室检查和细胞学分析,以确定是否为恶性积液、确定癌细胞类型和评估疾病的严重程度[17]。然而,胸腔穿刺抽液和置管引流也存在一些局限性:首先,胸腔穿刺抽液和置管引流只是暂时性的治疗方法,抽取恶性胸腔积液后,胸内压力会迅速下降,导致液体聚集和积液迅速增加,从而增加了复发的风险。因此,需要进行多次操作来引流大量的胸腔液[18]。然而,频繁引流大量的胸腔液可能引起低蛋白血症、贫血、虚弱和电解质紊乱等全身症状。

此外, 穿刺操作也有一定的创伤风险, 可能引发出血、感染或气胸等并发症[19] [20]。并且, 胸腔穿刺和抽液可能对患者的心理和生理造成一定的负担和不适。

总的来说, 胸腔穿刺抽液和置管引流是一种常用的治疗方法, 可以快速缓解肺癌恶性胸腔积液引起的症状, 进行诊断和评估。然而, 它仅具有临时性的疗效, 并且有一定的风险和不适。

2.2. 胸膜固定

胸膜固定是指将硬化剂注入胸膜腔以引起化学刺激, 从而导致胸膜炎使内脏胸膜和附壁胸膜发生粘连性闭锁, 这最终导致了胸膜间隙的消失, 进而减少了胸膜腔内的液体积聚。在硬化剂中, 滑石粉已被证明具有最高的功效[21] [22]。当患者出现反复性胸腔积液, 胸腔穿刺和抽液的频率较高且积液量较大时, 胸膜固定可以用于减少积液的发生和积聚, 降低患者的症状和提高生活质量。放射治疗后引起的胸腔积液较为常见。胸膜固定可以用于降低胸腔积液的产生, 减少症状和反复穿刺的需求。在某些肺癌手术后, 为预防术后积液的发生和减少并发症的发生, 医生可能会选择胸膜固定[23]。然而, 胸膜固定治疗也存在一些局限性: 首先, 不同患者对胸膜固定治疗的反应存在差异, 胸膜粘连的程度难以预测。有些患者可能会出现胸腔积液的再发, 而其他患者则可能出现过度粘连导致肺功能受限。此外, 胸膜固定治疗可能导致并发症, 如胸膜炎、气胸、胸膜增厚、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等[24]。因此, 胸膜固定治疗并不适用于所有肺癌恶性胸腔积液患者。患者的病情、整体健康状况和治疗目标等因素需要综合考虑, 需要根据患者的具体情况来确定是否选择胸膜固定治疗。

综上所述, 胸膜固定是一种用于治疗肺癌恶性胸腔积液的介入治疗方法, 可以减少积液的产生和积聚。然而, 它的局限性包括胸膜粘连程度的不可预测性、并发症风险和适用范围的限制。因此, 在选择胸膜固定治疗时, 需要仔细评估患者的病情和风险, 确保选择适合的治疗方法。

2.3. 化疗

在肺癌恶性胸腔积液的治疗中, 化疗也是一种常用的治疗方法。它通过使用抗癌药物来抑制肿瘤生长和扩散, 减少胸腔积液的产生和积聚[25]。对于晚期肺癌患者, 肿瘤可能已经扩散到胸膜或胸腔, 导致胸腔积液的产生。化疗可以用于控制肿瘤的生长和减少积液的产生, 以提高患者的生存率和缓解相关症状[26]。在肺癌复发的情况下, 化疗可以被用作一种辅助治疗手段, 帮助减少胸腔积液的复发和控制疾病的进展。对于一些局部进展或手术不可行的肺癌患者, 也可以通过化疗来减少肿瘤负担、控制积液和评估患者对治疗的反应。然而, 化疗治疗也存在一些局限性: 首先, 一些肺癌细胞可能会对化疗药物产生耐药性, 导致治疗效果降低或无效[27]。其次, 化疗药物可以影响正常细胞的功能, 导致一系列的副作用, 如恶心、呕吐、脱发、免疫功能下降等。这些副作用可能对患者的生活质量产生负面影响[28]。此外, 由于不同患者对化疗的反应存在个体差异。某些患者可能对化疗药物更敏感, 而其他患者可能表现出较低的疗效或耐受性差。因此, 需要根据患者的具体情况和药物敏感性进行个体化的治疗选择。

综上所述, 化疗是治疗肺癌恶性胸腔积液的常用方法, 可以减少积液的产生和控制肿瘤的进展。然而, 化疗的局限性包括耐药性、副作用和个体差异等。因此, 在选择化疗治疗时, 需要仔细评估患者的病情和风险, 确保选择适合的治疗方法。

2.4. 放疗

放疗利用高能射线照射肿瘤区域, 以抑制癌细胞的生长和扩散, 从而减少胸腔积液的产生和积聚。放疗可以用于控制胸腔积液引起的症状, 如呼吸困难、胸痛等, 通过照射肿瘤区域, 放疗可以减少肿瘤的体积和负担, 从而缓解相关症状[29]。放疗也可以减少肿瘤对胸膜的侵蚀和扩散, 降低胸腔积液的产生。

这也有助于减轻症状并提高患者的舒适度。对于一些肺癌手术的患者，放疗可以用作术前辅助治疗，以减少术前积液和手术风险[30]。而对于一些手术后复发的患者，放疗可以用于控制胸腔积液的再发和控制疾病的进展。然而，放疗治疗也存在一些局限性：首先，放疗的效果受到肿瘤大小、位置和深度的限制。对于广泛扩散的肿瘤或位于深部的肿瘤，放疗可能无法完全控制胸腔积液的产生和积聚。其次，放疗会影响周围正常组织和器官，如肺组织、心脏和食管等。这可能导致一些副作用，如肺炎、心脏损伤和食管炎等[31]。此外，有些患者可能对放疗药物和放射剂量表现出不良反应或耐受性差，从而限制了治疗的有效性。

综上所述，放疗是治疗肺癌恶性胸腔积液的常用方法，可以控制症状并减少胸腔积液的产生。然而，放疗的局限性包括治疗范围限制、周围组织损伤和耐受性问题。需进一步研究和新的治疗策略，如免疫治疗和靶向治疗，将有助于克服这些局限性并改善治疗效果。

3. 最新治疗进展

恶性胸腔积液(MPE)的治疗方式也在随着肿瘤治疗和抗肿瘤药物的进步，而在不断发展和改进。临床上越来越多的新药物和技术被应用于 MPE 的治疗。肺癌恶性胸腔积液的最新治疗方法包括免疫治疗、靶向治疗、介入治疗和液体活检等[32]。免疫治疗利用免疫检查点抑制剂激活患者的免疫系统，抑制肿瘤生长和减少积液。靶向治疗通过针对特定肿瘤相关的基因突变或表达进行个体化治疗。介入治疗包括热消融和封闭疗法，可以减少积液的产生和积聚。液体活检作为一种非侵入性的诊断工具，通过分析血液和体液样本中的肿瘤 DNA 和 RNA，可指导个性化治疗选择。这些新的治疗方法提供了更多针对性和个体化的选择，有望改善肺癌恶性胸腔积液的管理和预后。

3.1. 免疫治疗

免疫治疗是肺癌恶性胸腔积液治疗中的最新方法之一，其中免疫检查点抑制剂在这一领域得到了广泛的应用和研究。免疫检查点抑制剂能够激活患者自身的免疫系统，抑制肿瘤的生长和扩散，从而减少胸腔积液的产生和积聚[33]。免疫检查点抑制剂主要通过阻断肿瘤细胞和免疫细胞之间的抑制信号通路来发挥作用[34]。在肺癌中，常见的免疫检查点抑制剂是 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂。这些抑制剂可以与肿瘤细胞表面过度表达的 PD-L1 分子结合，解除对 T 细胞的抑制，增强免疫细胞对肿瘤细胞的攻击。一些临床试验表明，免疫检查点抑制剂单药或联合化疗在晚期肺癌患者的胸腔积液治疗中具有显著的效果。它们可以减少积液的产生，缓解胸腔积液引起的症状，如呼吸困难和胸痛，并改善患者的生存率[35]。然而，免疫治疗的局限性也需要被认识到。首先，不是所有患者都对免疫检查点抑制剂有良好的反应。一些患者可能对治疗不敏感或耐药[36]。其次，免疫治疗可能引发一些不良反应，如免疫相关性的副作用，包括免疫性肺炎、甲状腺功能异常和肝功能异常等[37]。

总的来说，免疫检查点抑制剂在肺癌恶性胸腔积液治疗中展现出了巨大的潜力。它们能够改善患者的生存率和生活质量，并为那些传统治疗无效或无法耐受的患者提供新的治疗选择。然而，仍需要进一步的研究来解决耐药性和免疫相关的副作用等问题，以最大程度地发挥免疫治疗在胸腔积液管理中的优势。

3.2. 靶向治疗

靶向治疗是利用特定的药物作用于肿瘤细胞上的特定分子或信号通路，以抑制肿瘤生长和扩散，并减少胸腔积液的产生和积聚[38]。抗血管生成药物如贝伐珠单抗(Bevacizumab)靶向肿瘤中的血管内皮生长因子(VEGF)，它通过结合 VEGF，阻断其与受体的结合，从而抑制肿瘤血管生成，从而阻断肿瘤的血液供应，减少肿瘤的营养供应和氧气供应，抑制肿瘤的生长和转移，从而减少胸腔积液的产生和积聚[39]。

抗血管生成药物在治疗肺癌恶性胸腔积液中显示出一定的疗效和安全性。它们可以减少积液的产生,缓解相关症状,如呼吸困难和胸痛,并改善患者的生活质量。此外,抗血管生成药物还可以与其他治疗方法,如化疗和放疗联合应用,以达到更好的治疗效果。针对不同类型的肺癌,已经开发出一系列的靶向药物。其中一些靶向药物针对 EGFR (表皮生长因子受体)、ALK (酪氨酸激酶)等特定突变或重排的肿瘤基因[40]。这些突变或重排常见于非小细胞肺癌(NSCLC)中,尤其是亚群中的一些患者。靶向治疗在肺癌胸腔积液的治疗中显示出一定的疗效和安全性。例如,对于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者,EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(如埃克替尼、吉非替尼)可以显著减少积液的产生和积聚,并改善患者的症状和生活质量[41]。对于 ALK 重排阳性的 NSCLC 患者,ALK 抑制剂(如克唑替尼、阿雷替尼)也显示出类似的积液控制效果。然而,靶向治疗也存在一些局限性。首先,靶向药物通常只适用于特定基因突变或重排的肿瘤亚群,而其他患者可能不会从这些药物中获益。其次,肿瘤细胞对靶向药物可能产生耐药性,导致治疗效果的减弱或失效[42]。此外,靶向治疗也可能伴随一些不良反应,如皮疹、腹泻、肝毒性等。因此,靶向治疗在肺癌胸腔积液的治疗中应根据患者的肿瘤基因类型和药物耐受性来选择合适的治疗方案。基于个体化医疗的原则,需要评估患者的基因突变状态、病情及药物的安全性和有效性等因素,制定最佳的治疗方案。

随着对肺癌基因突变和信号通路的深入研究,更多的靶向药物将不断被开发,为肺癌恶性胸腔积液的治疗提供更多选择,并进一步提高患者的生存率和生活质量。

3.3. 胸部热灌注治疗

胸部热灌注治疗是一种介入治疗技术,利用肿瘤细胞和正常细胞对不同温度的耐受性差异,进行相应的处理[43]。通过在胸腔内灌注热源液体,以产生热效应可显著扩张血管,来促进化疗药物的吸收,显著增加药物在胸腔内的浓度,增加药物杀伤肿瘤细胞的能力[44]。胸部热灌注治疗具有减少胸腔积液和改善患者症状的潜力。通过热源液体的热效应,治疗可以引起肿瘤细胞的凋亡和坏死,减少肿瘤的生长和扩散。此外,胸部热灌注治疗还可以通过减少炎症反应和促进组织修复,缓解患者的胸痛、呼吸困难和咳嗽等症状,提高生活质量[45]。胸部热灌注治疗的优势之一是它可以在局部直接作用于肿瘤和积液区域。与全身性治疗相比,它具有更高的局部治疗浓度和更少的全身不良反应。此外,胸部热灌注治疗通常在影像引导下进行,可以实时监测治疗进程,提高治疗的准确性。

总体而言,胸部热灌注治疗是肺癌恶性胸腔积液治疗领域的一项创新方法。它为患者提供了一种减少积液和改善症状的选择,并具有局部治疗和影像引导的优势。随着技术的进一步发展和临床研究的深入,胸部热灌注治疗在肺癌恶性胸腔积液的应用前景将会更加广阔。

3.4. 热消融和封闭疗法

热消融和封闭疗法是肺癌恶性胸腔积液治疗中的创新介入治疗方法。这些方法利用先进的技术和器械,在胸腔内直接作用于病变区域,以减少或控制积液的产生和积聚。热消融是一种通过高温破坏肿瘤细胞的方法[46]。在胸腔积液治疗中,热消融通常通过导入导管和热源器械来实现。这些热源器械可以产生高温,在肿瘤区域进行局部破坏,促使肿瘤细胞死亡[47]。通过热消融,可以减少肿瘤细胞的生长和代谢活动,从而减少积液的产生。封闭疗法是通过在胸腔内注入物质,形成闭合的腔隙,阻止积液的进一步积聚。常见的封闭疗法包括留置胸膜导管(IPC)和胸腔灌注。留置胸膜导管(IPC)可以通过胸壁穿刺或介入操作插入胸腔,以实现积液的引流和排除[48]。胸腔灌注则是通过向胸腔内注入药物或其他物质,如化疗药物、硬化剂或抗菌药物,以达到减少积液和控制肿瘤生长的效果[49]。

热消融和封闭疗法作为介入治疗的创新方法,具有一些优势。首先,它们是非手术的治疗方法,可以减少患者的手术创伤和康复时间。其次,这些方法可以在局部直接作用于肿瘤和积液区域,提供精确

的治疗。此外，这些方法通常在影像引导下进行，可以实时监测治疗效果，并调整治疗策略。

总的来说，热消融和封闭疗法作为肺癌恶性胸腔积液治疗的创新介入方法，为患者提供了新的治疗选择。这些方法可以减少积液的产生和积聚，缓解相关症状，并帮助控制肿瘤的生长。随着技术的进一步发展，热消融和封闭疗法在肺癌恶性胸腔积液治疗中的应用前景将会更加广阔。

3.5. 液体活检

液体活检是肺癌恶性胸腔积液最新治疗方法中的一项创新技术。传统的肺癌诊断通常需要通过组织活检获取肿瘤样本，但对于某些患者而言，组织活检可能存在一定的困难和风险。液体活检则通过分析胸腔积液中的肿瘤标志物和细胞成分，为肺癌的诊断和治疗提供了一种非侵入性的方法。液体活检的一种常见方法是胸腔积液的细胞学检查。通过对积液样本中的细胞进行显微镜观察和细胞学分析，可以检测到肺癌细胞的存在并确定其类型。这种方法具有操作简便、无创伤性、低风险等优势，并且可以为无法进行组织活检的患者提供准确的诊断[50]。除了细胞学检查外，液体活检还包括分析胸腔积液中的肿瘤标志物。肺癌特定的标志物，如 CEA (癌胚抗原)和 CYFRA 21-1 (细胞角蛋白 19 片段)，可以通过血液或积液检测，提供肿瘤的存在和活动性的指示。这些标志物的变化可以作为肺癌治疗效果和进展的监测指标，并且有助于指导治疗方案的调整[51]。液体活检还包括检测循环肿瘤 DNA (ctDNA)和肿瘤细胞的外泌体。ctDNA 是肿瘤细胞释放到血液或积液中的 DNA 片段，可以通过基因测序和分析来检测肿瘤突变和遗传变异。外泌体是一种由肿瘤细胞释放的细胞外囊泡，携带有关肿瘤生物学特征的信息。分析 ctDNA 和外泌体中的分子标志物可以为肺癌的个体化治疗和预后评估提供重要依据。

液体活检作为一种非侵入性的检测方法，具有许多潜在的优势。它可以帮助早期发现和诊断肺癌，监测治疗反应和预后评估，以及筛选治疗靶点和监测耐药性[52]。此外，液体活检避免了传统组织活检的风险和不便，减少了患者的痛苦和恢复时间。

综上所述，液体活检作为肺癌恶性胸腔积液最新治疗方法的一部分，具有巨大的潜力在诊断和治疗中发挥重要作用。随着技术的不断进步和研究的深入，液体活检有望为肺癌患者提供更加个体化和精准的治疗方案，改善治疗效果和患者生存率。

4. 总结与分析

肺癌恶性胸腔积液的治疗现状和进展显示出了多种治疗方法的发展和不断的创新。传统治疗方法包括胸腔穿刺和抽液、置管引流、胸膜固定、化疗和放疗等，已经广泛应用于临床实践中。然而，这些方法存在一定的局限性，如治疗效果不稳定、药物耐药性和不良反应等。最新治疗方法涵盖了免疫治疗、靶向治疗、胸部热灌注治疗、热消融和封闭疗法、液体活检等创新技术。免疫治疗通过抑制免疫检查点或增强免疫系统的反应，提供了新的治疗选择。靶向治疗利用特定的药物作用于肿瘤细胞上的特定分子或信号通路，显示出一定的疗效和安全性。胸部热灌注治疗通过在胸腔内灌注热源液体来产生热效应，以达到减少或控制胸腔积液的目的。热消融和封闭疗法通过应用热源或物质粘连胸膜，有效控制积液的产生和积聚。液体活检作为一种非侵入性的诊断方法，提供了肿瘤标志物和细胞成分的分析，为个体化治疗和预后评估提供重要依据。

综合而言，肺癌恶性胸腔积液的治疗现状和进展呈现出多样化的方法和策略，为患者提供了更多的治疗选择和个体化的治疗方案，希望可以进一步提高患者的生存率和生活质量。

5. 未来与展望

未来肺癌恶性胸腔积液治疗的发展趋势包括个体化治疗、多模式治疗和创新技术的应用。个体化治

疗将基于患者的分子特征和疾病状态，选择最合适的治疗方案。多模式治疗将结合不同的治疗方法，如免疫治疗与靶向治疗的联合应用，以提高治疗效果。创新技术的应用将进一步推动液体活检、基因测序和影像引导技术的发展，提高诊断准确性和治疗精准性。然而，肺癌恶性胸腔积液治疗仍然面临一些挑战。其中包括药物耐药性的问题，患者在接受治疗后可能会产生对特定药物的耐药性，导致治疗效果减弱或失效。此外，治疗的个体差异性也是一个挑战，不同患者对同一治疗方法的响应可能存在差异。另外，治疗的安全性也需要进一步关注，确保治疗不会引起严重的副作用或并发症。为了应对这些挑战，未来的研究和发展应注重以下方向：1) 进一步深入了解肺癌的分子机制和肿瘤微环境，寻找更多的治疗靶点和新的抗癌药物；2) 加强个体化医疗的应用，通过基因测序和液体活检等技术，为患者提供更精准的治疗方案；3) 开展临床试验和大规模研究，评估不同治疗方法的疗效和安全性；4) 加强多学科合作，促进治疗方法的综合应用，实现个体化、综合化的治疗策略。

总之，未来肺癌恶性胸腔积液治疗的发展将侧重于个体化治疗、多模式治疗和创新技术的应用，以提高治疗效果和患者的生存率。然而，药物耐药性、个体差异性和治疗安全性等仍然是需要解决的挑战。通过深入的研究、临床实践和合作，我们有望进一步改善肺癌恶性胸腔积液治疗的效果，为患者提供更好的临床管理策略。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Koegelenberg, C.F.N., Shaw, J.A., Irusen, E.M. and Lee, Y.C.G. (2018) Contemporary Best Practice in the Management of Malignant Pleural Effusion. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1753466618785098>
- [3] Gayen, S. (2022) Malignant Pleural Effusion: Presentation, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Medicine*, **135**, 1188-1192. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.04.017>
- [4] Bibby, A.C., Dorn, P., Psallidas, I., *et al.* (2018) ERS/EACTS Statement on the Management of Malignant Pleural Effusions. *European Respiratory Journal*, **52**, Article 1800349. <https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018>
- [5] Xu, Y.F., Chen, Y.R., Bu, F.L., *et al.* (2022) Chinese Herbal Injections versus Intrapleural Cisplatin for Lung Cancer Patients with Malignant Pleural Effusion: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 942941. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.942941>
- [6] Asciak, R. and Rahman, N.M. (2018) Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *Clinics in Chest Medicine*, **39**, 181-193. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.11.004>
- [7] Pan, P., Wu, F., Xu, Z., *et al.* (2021) Intrapleural Treatment in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with malignant Pleural Effusions in the Real World. *Thoracic Cancer*, **12**, 3416-3425. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14224>
- [8] Zhao, Y., Yu, L., Wang, L., *et al.* (2023) Current Status of and Progress in the Treatment of Malignant Pleural Effusion of Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 961440. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.961440>
- [9] Mallow, C., Hayes, M., Semaan, R., *et al.* (2018) Minimally Invasive Palliative Interventions in Advanced Lung Cancer. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **12**, 605-614. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1486709>
- [10] Abe, S., Kaneko, M.K., Tsuchihashi, Y., *et al.* (2016) Antitumor Effect of Novel Anti-Podoplanin Antibody NZ-12 against Malignant Pleural Mesothelioma in an Orthotopic Xenograft Model. *Cancer Science*, **107**, 1198-1205. <https://doi.org/10.1111/cas.12985>
- [11] Wang, Z., Qiang, Y., Shen, Q., Zhu, X.X. and Song, Y. (2022) Neoadjuvant Programmed Cell Death Protein 1 Blockade Combined with Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage III(N2) Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Series. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 779251. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.779251>
- [12] Acencio, M.M.P., Puka, J., Alvarenga, V.A., *et al.* (2017) Intrapleural Targeted Therapies (Anti-VEGF and Anti-EGFR) in the Model of Malignant Pleural Effusion. *Oncotarget*, **8**, 105093-105102. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21362>
- [13] Sabang, R.L., Gandhiraj, D., Fanucchi, M. and Epelbaum, O. (2018) Role of Bevacizumab in the Management of the Patient with Malignant Pleural Effusion: More Questions than Answers. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **12**, 87-94.

- <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1417042>
- [14] Pilling, J.E., Dusmet, M.E., Ladas, G. and Goldstraw, P. (2010) Prognostic Factors for Survival after Surgical Palliation of Malignant Pleural Effusion. *Journal of Thoracic Oncology*, **5**, 1544-1550. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181e95cb8>
- [15] Fortin, M. and Tremblay, A. (2015) Pleural Controversies: Indwelling Pleural Catheter vs. Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions. *Journal of Thoracic Disease*, **7**, 1052-1057.
- [16] Brogi, E., Gargani, L., Bignami, E., *et al.* (2017) Thoracic Ultrasound for Pleural Effusion in the Intensive Care Unit: A Narrative Review from Diagnosis to Treatment. *Critical Care*, **21**, Article No. 325. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1897-5>
- [17] Petrov, R., Bakhos, C. and Abbas, A.E. (2018) Management of Malignant Lung Entrapment, the Oncothorax. *Thoracic Surgery Clinics*, **28**, 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.08.009>
- [18] Olden, A.M. and Holloway, R. (2010) Treatment of Malignant Pleural Effusion: PleuRx[®] Catheter or Talc Pleurodesis? A Cost-Effectiveness Analysis. *Journal of Palliative Medicine*, **13**, 59-65. <https://doi.org/10.1089/jpm.2009.0220>
- [19] Cavazzoni, E., Bugiantella, W., Graziosi, L., Franceschini, M.S. and Donini, A. (2013) Malignant Ascites: Pathophysiology and Treatment. *International Journal of Clinical Oncology*, **18**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10147-012-0396-6>
- [20] Chen, C.D., Wang, C.L., Yu, C.J., *et al.* (2014) Targeted Proteomics Pipeline Reveals Potential Biomarkers for the Diagnosis of Metastatic Lung Cancer in Pleural Effusion. *Journal of Proteome Research*, **13**, 2818-2829. <https://doi.org/10.1021/pr4012377>
- [21] Yoon, D.W., Cho, J.H., Choi, Y.S., *et al.* (2016) Predictors of Survival in Patients Who Underwent Video-Assisted Thoracic Surgery Talc Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion. *Thoracic Cancer*, **7**, 393-398. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12354>
- [22] Xia, H., Wang, X.J., Zhou, Q., Shi, H.Z. and Tong, Z.H. (2014) Efficacy and Safety of Talc Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e87060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087060>
- [23] Dipper, A., Jones, H.E., Bhatnagar, R., Preston, N.J., Maskell, N. and Clive, A.O. (2020) Interventions for the Management of Malignant Pleural Effusions: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, CD010529. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010529.pub3>
- [24] Shimoda, M., Tanaka, Y., Hiramatsu, M., *et al.* (2022) Analysis of Factors Predicting the Application of Chemical Pleurodesis for Pneumothorax: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e28537. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028537>
- [25] Su, W.C., Lai, W.W., Chen, H.H., *et al.* (2003) Combined Intrapleural and Intravenous Chemotherapy, and Pulmonary Irradiation, for Treatment of Patients with Lung Cancer Presenting with Malignant Pleural Effusion. A Pilot Study. *Oncology*, **64**, 18-24. <https://doi.org/10.1159/000066516>
- [26] Zhao, W.Y., Chen, D.Y., Chen, J.H. and Ji, Z.N. (2014) Effects of Intracavitary Administration of Endostar Combined with Cisplatin in Malignant Pleural Effusion and Ascites. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **70**, 623-628. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9965-9>
- [27] Li, J., Ye, T., Liu, Y., *et al.* (2019) Transcriptional Activation of *Gstp1* by MEK/ERK Signaling Confers Chemo-Resistance to Cisplatin in Lung Cancer Stem Cells. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 476. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00476>
- [28] Horio, F., Ikeda, T., Arake, Y., *et al.* (2022) Consistency between Patients and Families in Recognizing Cancer Chemotherapy Side Effects: A Questionnaire Survey. *Cancer Reports (Hoboken)*, **5**, e1451. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1451>
- [29] Li, Q., Hu, C., Su, S., *et al.* (2022) Non-Small Cell Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion May Require Primary Tumor Radiotherapy in Addition to Drug Treatment. *Cancer Management and Research*, **14**, 3347-3358. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S385818>
- [30] Watanabe, S.I., Nakagawa, K., Suzuki, K., *et al.* (2017) Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **47**, 1112-1118. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx147>
- [31] Reboul, F.L. (2004) Radiotherapy and Chemotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Preclinical and Early Clinical Data. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **18**, 41-53. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(03\)00138-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(03)00138-2)
- [32] Deng, H.Y., Li, D., Ren, Y., Wang, K. and Tang, X. (2021) Targeted Therapy Followed by Salvage Surgery and Adjuvant Therapy: A Promising Therapy for Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion from a Case Report. *Frontiers in Surgery*, **8**, Article 659983. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.659983>
- [33] Lee, P.H., Yang, T.Y., Chen, K.C., *et al.* (2021) Higher CD4/CD8 Ratio of Pleural Effusion Predicts Better Survival for Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 9381.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89043-4>
- [34] Padinharayil, H., Alappat, R.R., Joy, L.M., *et al.* (2022) Advances in the Lung Cancer Immunotherapy Approaches. *Vaccines (Basel)*, **10**, Article 1963. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111963>
- [35] Bruschini, S., Pallocca, M., Sperandio, E., *et al.* (2022) Deconvolution of Malignant Pleural Effusions Immune Landscape Unravels a Novel Macrophage Signature Associated with Worse Clinical Outcome in Lung Adenocarcinoma Patients. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004239. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004239>
- [36] Zhou, K., Li, S., Zhao, Y. and Cheng, K. (2023) Mechanisms of Drug Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1127071. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127071>
- [37] Suresh, K., Naidoo, J., Lin, C.T. and Danoff, S. (2018) Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest*, **154**, 1416-1423. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1048>
- [38] Li, Q., Hu, C., Su, S., *et al.* (2023) Failure Pattern and Radiotherapy Exploration in Malignant Pleural Effusion Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Targeted Therapy. *Frontiers in Oncology*, **13**, 974735. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.974735>
- [39] Forde, P.M. and Ettinger, D.S. (2013) Targeted Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Past, Present and Future. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **13**, 745-758. <https://doi.org/10.1586/era.13.47>
- [40] Saito, M., Suzuki, H., Kono, K., Takenoshita, S. and Kohno, T. (2018) Treatment of Lung Adenocarcinoma by Molecular-Targeted Therapy and Immunotherapy. *Surgery Today*, **48**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1497-7>
- [41] Choi, J.H., Choi, J., Chung, S.M., *et al.* (2019) The Clinical Efficacy and Safety of Four-Weekly Docetaxel as First-Line Therapy in Elderly Lung Cancer Patients with Squamous Cell Carcinoma. *Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul)*, **82**, 211-216. <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0019>
- [42] Lim, Z.F. and Ma, P.C. (2019) Emerging Insights of Tumor Heterogeneity and Drug Resistance Mechanisms in Lung Cancer Targeted Therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0818-2>
- [43] Zhou, H., Wu, W., Tang, X., Zhou, J. and Shen, Y. (2017) Effect of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) on the Malignant Pleural Effusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e5532. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005532>
- [44] Ried, M., Potzger, T., Braune, N., *et al.* (2013) Cytorreductive Surgery and Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy Perfusion for Malignant Pleural Tumours: Perioperative Management and Clinical Experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **43**, 801-807. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs418>
- [45] Wang, X., Kong, M., Jin, J., Lin, Y., Jia, L. and Ye, M. (2022) The Efficacy and Safety of Intrapleural Hyperthermic Perfusion in Patients with Malignant Pleural Effusion Undergoing Video-Assisted Thoracic Surgery: A Single-Arm Clinical Trial. *Journal of Thoracic Disease*, **14**, 1497-1503. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-353>
- [46] Mai, Z., Feng, B., He, Q. and Feng, Q. (2021) Medical Thoracoscopic Thermal Ablation Therapy for Metastatic Pleural Tumors with Malignant Effusion: An Exploratory Retrospective Study. *International Journal of General Medicine*, **14**, 9349-9360. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S339596>
- [47] Vogl, T.J., Nour-Eldin, N.A., Albrecht, M.H., *et al.* (2017) Thermal Ablation of Lung Tumors: Focus on Microwave Ablation. Thermoablation von Lungentumoren: Mikrowellenablation im Fokus. *Rofo*, **189**, 828-843. <https://doi.org/10.1055/s-0043-109010>
- [48] Walker, S.P., Bintcliffe, O., Keenan, E., *et al.* (2022) Randomised Trial of Indwelling Pleural Catheters for Refractory Transudative Pleural Effusions. *European Respiratory Journal*, **59**, Article 2101362. <https://doi.org/10.1183/13993003.01362-2021>
- [49] Müller, H. and Guadagni, S. (2008) Regional Chemotherapy for Carcinoma of the Lung. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **17**, 895-xi.
- [50] Zeng, H., Tian, P. and Li, W. (2021) Progress of Liquid Biopsy in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **24**, 653-659.
- [51] Visser, E., Genet, S.A.A.M., de Kock, R.P.P.A., *et al.* (2023) Liquid Biopsy-Based Decision Support Algorithms for Diagnosis and Subtyping of Lung Cancer. *Lung Cancer*, **178**, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.01.014>
- [52] Pisapia, P., Malapelle, U. and Troncione, G. (2019) Liquid Biopsy and Lung Cancer. *Acta Cytologica*, **63**, 489-496. <https://doi.org/10.1159/000492710>