

胸腔热灌注化疗治疗肺癌恶性胸腔积液临床疗效的Meta分析

李俏苒¹, 戎彪学^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院肿瘤内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年7月29日; 录用日期: 2023年8月21日; 发布日期: 2023年8月30日

摘要

目的: 探讨胸腔热灌注化疗治疗肺癌恶性胸腔积液的临床疗效及安全性。方法: 计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP), 收集有关胸腔热灌注化疗与胸腔灌注化疗治疗恶性胸腔积液的随机对照研究, 主要结局指标包括客观缓解率、疾病控制率、生活质量改善率、骨髓抑制、消化道反应、肝肾功能损伤、胸痛, 使用固定效应模型或随机效应模型计算具有95%置信区间的风险比和标准化均数差, 用Stata 14.0和RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果: 纳入10项研究共780例患者, 其中实验组407例, 对照组373例。综合分析显示: 实验组客观缓解率、疾病控制率及生活质量改善率(RR = 1.39, 95% CI: 1.27~1.53, $P < 0.00001$; RR = 1.12, 95% CI: 1.07~1.18, $P < 0.00001$; SMD = 1.44, 95% CI: 0.31~2.57, $P = 0.013$)明显高于对照组, 且差异均具有统计学意义。在安全性方面, 两组骨髓抑制、消化道反应、肝肾功能损伤、胸痛方面, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论: 胸腔热灌注化疗治疗肺癌引起的恶性胸腔积液, 能提高总有效率, 改善患者生活质量, 具有良好的安全性。

关键词

肺癌, 恶性胸腔积液, 胸腔热灌注化疗, Meta分析

A Meta-Analysis of the Clinical Efficacy of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy in the Treatment of Malignant Pleural Effusion Caused by Lung Cancer

Qiaoran Li¹, Biaoxue Rong^{2*}

¹Research and Engineering Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of hyperthermic intrathoracic chemotherapy in the treatment of malignant pleural effusion of lung cancer. **Methods:** PubMed, CNKI, Wanfang and VIP database were searched by computer to collect randomized controlled studies on the treatment of malignant pleural effusion by hyperthermic intrathoracic chemotherapy and pleural infusion chemotherapy. Primary outcome measures included objective response rate, disease control rate, quality of life improvement rate, myelosuppression, digestive tract reaction, liver and kidney function impairment, and chest pain. Hazard ratios with 95% confidence intervals and standardized mean difference were calculated using fixed effects model or random effects model. Meta-analysis was performed using Stata 14.0 and RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 780 patients were included in 10 studies, including 407 patients in the experimental group and 373 patients in the control group. Comprehensive analysis showed that objective remission rate, disease control rate and quality of life improvement rate in the experimental group (RR = 1.39, 95% CI: 1.27~1.53, $P < 0.00001$; RR = 1.12, 95% CI: 1.07~1.18, $P < 0.00001$; SMD = 1.44, 95% CI: 0.31~2.57, $P = 0.013$) were significantly higher than the control group, and the differences were statistically significant. In terms of safety, there were no significant differences in bone marrow suppression, digestive tract reaction, liver and kidney function injury and chest pain between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Hyperthermic intrathoracic chemotherapy in the treatment of malignant pleural effusion caused by lung cancer can improve the total effective rate, improve the quality of life of patients, and has good safety.

Keywords

Lung Cancer, Malignant Pleural Effusion, Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy, Meta-Analysis

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. 引言

在全球范围内, 肺癌仍是癌症死亡的主要原因[1], 肺癌晚期患者常常伴有恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)的发生, 严重影响患者的生活质量和预后[2]。MPE 是指恶性肿瘤的胸膜转移或胸膜自身恶性肿瘤所致的胸腔积液, 在肺癌、乳腺癌、恶性胸膜间皮瘤及血液来源的肿瘤中最常见[3] [4]。约 15%的肿瘤患者在疾病发展过程中会出现恶性胸腔积液, MPE 的主要治疗手段包括全身化疗、放疗、免疫治疗、热疗、治疗性的胸腔穿刺、胸膜固定术、外科胸膜切除术[5]。2018 年 ATS/STS/STR 的 MPE 管理指南[6]提出恶性胸腔积液的治疗方法主要有埋管引流和胸膜固定术, 但胸膜固定术液体控制率低, 埋管引流感染风险高。胸腔热灌注化疗(hyperthermic intrathoracic chemotherapy, HITOC)作为一种结合了化疗与热疗的新型肿瘤治疗方法, 可用于治疗原发性或者继发性肿瘤引起的恶性胸腔积液, 如肺癌、恶性胸膜间皮瘤及胸腺瘤伴胸膜扩散, 可以抑制肿瘤细胞, 控制胸腔积液, 延长生存期, 改善患者生活质量[7]。大量研究结果显示: 胸腔热灌注化疗用于肺癌恶性胸腔积液中, 治疗效果良好, 明显优于胸腔灌注化疗

方案[8][9][10][11]。虽然胸腔热灌注化疗治疗恶性胸水已有相关临床实验,但对治疗肺癌伴恶性胸腔积液尚无相应的系统评价做指导,本文旨在比较胸腔热灌注化疗与胸腔灌注化疗之间的疗效和安全性。

2. 资料与方法

2.1. 文献纳入排除标准

2.1.1. 研究类型

随机对照实验(randomized controlled trial, RCT), 无论是否采用盲法及分配隐藏。

2.1.2. 研究对象

所有源文献的研究对象均符合以下标准: 1) 经病理组织学、脱落细胞学、影像学检查均符合肺癌,伴胸腔积液诊断标准; 2) 不限制年龄与性别; 3) 病例总数必须大于或等于 60 例; 4) 必须有一项结果措施是本文后续提到的。有以下标准之一将被排除: 1) 病例总数小于 60 例; 2) 非随机对照实验; 3) 无对照组研究; 4) 干预措施不符合; 5) 引起恶性胸腔积液的除肺癌以外的其它恶性肿瘤; 6) 与研究不符合的结局指标。

2.1.3. 干预措施

实验组采用热疗联合铂类胸腔灌注化疗,对照组仅为单独铂类胸腔灌注治疗。两组采用的化疗药物、剂量及治疗周期大致相同。

2.1.4. 观察指标

1) 近期疗效: 完全缓解率(CR)、部分缓解率(PR)、总有效率(CR + PR); 2) 生活质量改善; 3) 不良反应发生率。

2.2. 检索策略

计算机检测 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)。中文检索词为“肺癌”、“肺肿瘤”、“胸腔热灌注化疗”、“胸腔积液”、“胸水”。英文检索词为“Lung Neoplasms”、“Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy”、HITOC、HITHOC、“Pleural effusion”。检索期从每个数据库开始到 2022 年 6 月,没有语言限制。检索词分为目标疾病和干预措施两部分,所有检索策略经过多次预检索后确定,检索词根据具体数据库进行调整。

2.3. 文献筛选、资料提取及文献质量评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取材料,意见不统一时与第 3 名研究者讨论决定。主要包括提取的数据总结如下: 1) 一般信息,包括标题、作者、出版日期; 2) 患者性别、平均年龄、病理类型、生活质量评分; 3) 设计和实施,包括设计类型、具体干预措施、测量的指标; 4) 结局指标。根据 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 中的标准进行对纳入的随机对照研究进行方法学质量评估。对研究质量采用低偏移、偏移风险不确定和高偏移进行判断和划分。具体包括: ① 具体的随机分配方法; ② 分配方案是否隐藏; ③ 是否采用盲法; ④ 结果数据的完整性; ⑤ 是否选择性报告研究结果; ⑥ 是否有其他偏移存在。

2.4. 统计方法

对收集的数据采用 STATA 14.0 和 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及 95%可信区间(confidence interval, CI)为效应指标来分析二分类变量。对纳入结果间的异质性采用 χ^2 检验,用 I^2 和 P 值判断统计学指标的异质性,若 $P > 0.1$, $I^2 < 50%$,各研究间有同质性,采用固定效应模型合并效应量。若 $P < 0.1$, $I^2 > 50%$,说明各研究间存在异质性,则采用随机效应模型进行分析,

或分析其异质性来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析, 如研究间异质性过大, 则采用描述性分析。最后, 用 Egger's 检验检测发表偏倚, Egger's 检验是定量的发表偏移检验方法, P 值代表偏移的显著性, $P < 0.05$ 说明有显著的发表偏移。

3. 结果

3.1. 文献检索结果及质量评价

从中英文数据库中初检出相关文献 378 篇, 通过阅读文献题目和摘要, 排除非原始研究、无对照组、非人类研究、与研究不符的文献, 得到 28 篇文献, 进一步阅读全文, 排除结合其他的治疗方案、研究案例少、低质量研究及结局指标不完整, 最终纳入 10 项研究。10 项研究共纳入 780 例患者, 实验组 407 例, 对照组 373 例, 纳入分析的文献两组基线资料均具有可比性, 其基本特征见表 1, 纳入研究的质量评价见表 2, 具体文献筛选流程见图 1。

Table 1. Basic features of the included literature

表 1. 纳入文献的基本特征

纳入研究	例数		性别 (男/女)	年龄 (岁)	病理类型			干预措施		治疗 时间	结局 指标
	T	C			腺癌	鳞癌	其他	T	C		
齐博 2015	31	29	36/24	36~72	37	19	4	顺铂 50 mg/m ² , 45°C, 60 min	顺铂 50 mg/m ²	UA	①② ③④
李洁 2016	50	45	55/40	UA	50	38	7	顺铂 40 mg/m ² , 43°C~44°C, 60 min	顺铂 40 mg/m ²	4 周	①④
刘扬帆 2016	42	42	55/29	61~75	UA	UA	UA	顺铂 50 mg/m ² , 45°C, 60 min	顺铂 50 mg/m ²	4 周	②③④
吴成焱 2017	31	31	47/15	42~76	UA	UA	UA	奈达铂 40 mg/m ² , 46°C, 60 min	奈达铂 40 mg/m ²	1 周	①②③ ④⑤⑥
李新权 2017	40	40	42/38	46~76	57	23	UA	顺铂 40 mg/m ² , 43°C~44°C, 60 min	顺铂 40 mg/m ²	3 周	①②③ ④⑥
张峻青 2017	65	38	64/39	15~85	49	34	20	顺铂 50 mg/m ² , 40°C~43°C, 60 min	顺铂 50 mg/m ²	1 周	①②③ ④⑤
谢辉 2017	34	34	43/25	38~71	41	24	3	顺铂 40 mg/m ² , 42°C, 60 min	顺铂 40 mg/m ²	3 周	①②③ ④⑤
刘丽莉 2019	44	44	UA	UA	UA	UA	UA	顺铂 60 mg/m ² , 43°C, 60 min	顺铂 60 mg/m ²	2 周	①②③ ④⑥
张厚云 2019	30	30	35/25	32~77	29	25	6	洛铂 30 mg/m ² , 43°C, 60 min	洛铂 30 mg/m ²	4 周	①②③ ④⑤⑥
彭彬 2021	40	40	57/23	46~68	61	19	UA	顺铂 60 mg/m ² , 43°C, 60 min	顺铂 60 mg/m ²	UA	①②

注: UA: 数据无法获得; ① 有效性指标: CR + PR; ② KPS 评分; ③ 骨髓抑制; ④ 消化道反应; ⑤ 肝肾功能损害; ⑥ 胸痛。

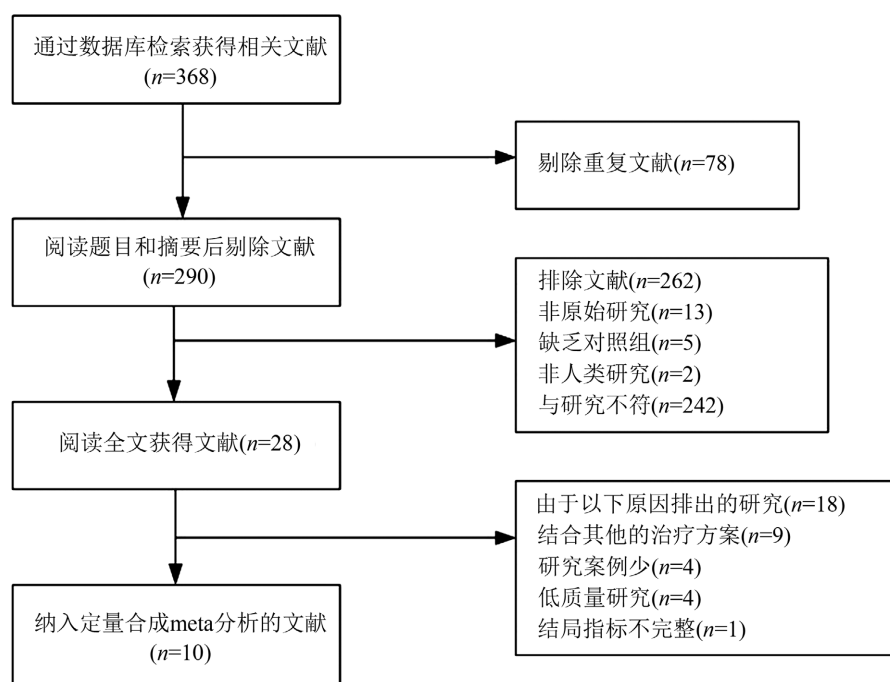


Figure 1. Results and process of literature screening
图 1. 文献筛选结果及流程

Table 2. Methodology and quality assessment of included studies
表 2. 纳入研究的方法学与质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告结果	其他偏移来源
齐博 2015	不清楚	不清楚	清楚	是	否	不清楚
李洁 2016	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
刘扬帆 2016	随机数字表法	不清楚	清楚	是	否	不清楚
吴成焱 2017	随机数字表法	不清楚	清楚	是	否	不清楚
李新权 2017	不清楚	不清楚	清楚	是	否	不清楚
张峻青 2017	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
谢辉 2017	随机数字表法	不清楚	清楚	是	否	不清楚
刘丽莉 2019	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
张厚云 2019	随机数字表法	不清楚	清楚	是	否	不清楚
彭彬 2021	不清楚	不清楚	清楚	是	否	不清楚

3.2. Meta 分析结果

3.2.1. 客观缓解率

共纳入 10 项研究比较了胸腔热灌注化疗与单独胸腔灌注化疗之间的客观缓解率, 各研究间无统计学异质性($P = 0.669$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示: 胸腔热灌注化疗组显著高于单独胸腔灌注化疗组, 其差异具有统计学意义($RR = 1.39$, 95% CI: 1.27~1.53, $P < 0.00001$) (图 2)。

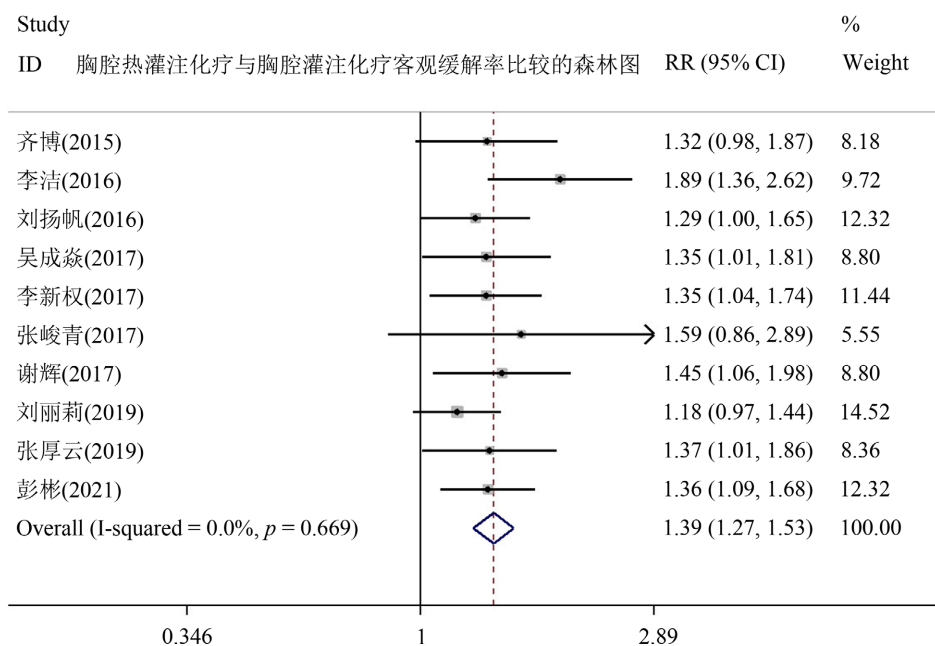


Figure 2. Forest maps comparing objective mitigation rates between the two groups
图 2. 两组客观缓解率比较的森林图

3.2.2. 疾病控制率

共纳入 10 项研究比较了胸腔热灌注化疗与单独胸腔灌注化疗之间的疾病控制率, 各研究间无统计学异质性($P = 0.194$, $I^2 = 27.2\%$), 故采用固定效应模型进行分析, 结果显示: 胸腔热灌注化疗组的疾病控制率显著高于单独胸腔灌注化疗组, 其差异具有统计学意义($RR = 1.12$, 95% CI: 1.07~1.18, $P < 0.00001$) (图 3)。

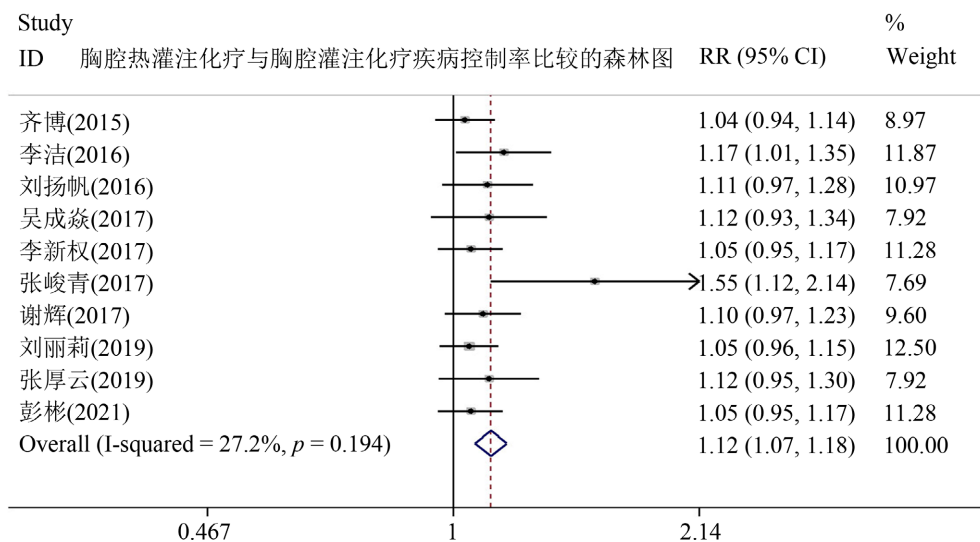


Figure 3. Forest map comparing disease control rates between the two groups
图 3. 两组疾病控制率比较的森林图

3.2.3. 生活质量改善率

共纳入 5 项研究报告了生活质量改善率, 各研究间有统计学异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 95.7\%$), 故采用随机效应模型, 结果显示: 差异具有统计学意义($SMD = 1.44$, 95% CI: 0.31~2.57, $P = 0.013$) (图 4)。

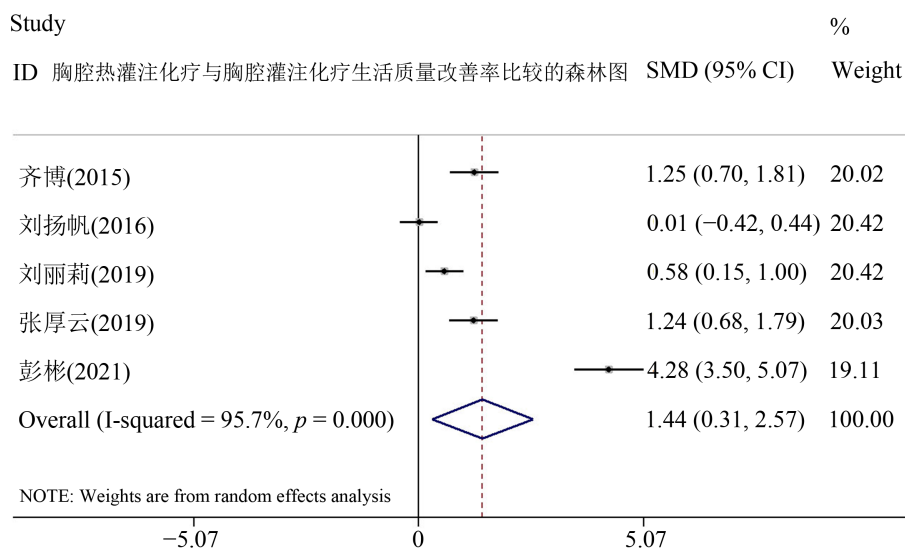


Figure 4. Forest map comparing the improvement rate of quality of life between the two groups
图 4. 两组生活质量改善率比较的森林图

3.2.4. 主要不良反应发生率

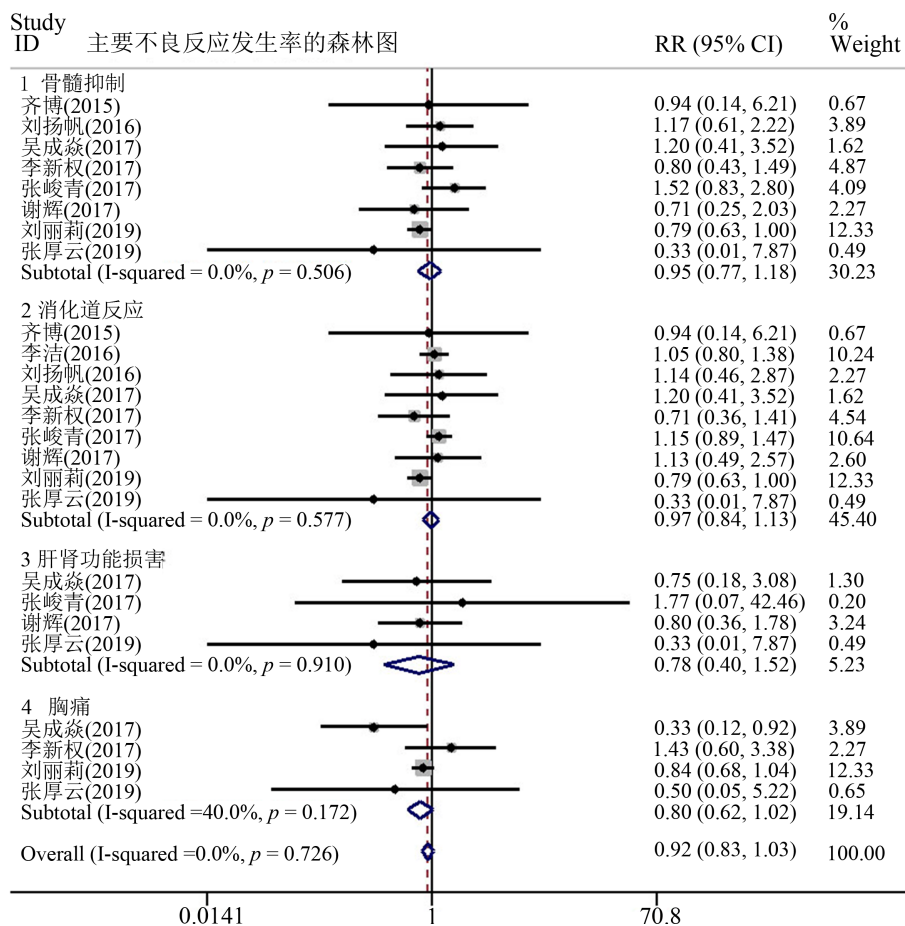


Figure 5. Forest plots comparing the incidence of major adverse reactions between the two groups
图 5. 两组主要不良反应发生率比较的森林图

分别对骨髓抑制、消化道反应、肝肾功能损伤、胸痛等主要不良反应进行 Meta 分析(图 5)。纳入的 8 项研究报告了骨髓抑制, 采用固定效应模型, 比较胸腔热灌注化疗与单独胸腔灌注化疗骨髓抑制发生率差异, 结果显示: HITOC 与胸腔灌注化疗组骨髓抑制发生率, 其差异无统计学意义($RR = 0.95$, 95% CI: 0.77~1.18, $P = 0.648$)。9 项研究报告了消化道反应, 对 9 项研究进行统计分析, 采用固定效应模型进行 meta 分析, 结果显示: HITOC 组与单独胸腔灌注化疗组消化道反应发生率, 其差异无统计学意义($RR = 0.97$, 95% CI: 0.84~1.13, $P = 0.726$)。4 项研究报告了肝肾功能损伤, 各研究间无统计学意义($P = 0.910$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型, 结果显示, 差异无统计学意义($RR = 0.78$, 95% CI: 0.40~1.52, $P = 0.468$)。4 项研究报告了胸痛, 各研究间无统计学意义($P = 0.172$, $I^2 = 40\%$), 采用固定效应模型, 结果显示, 差异无统计学意义($RR = 0.80$, 95% CI: 0.62~1.02, $P = 0.071$)。

3.3. 发表偏移

在本研究中, 因客观缓解率在各研究中均有报道, 而其它指标报道不完整, 为全面反应纳入研究的文献研究情况, 我们以客观缓解率为指标, 对纳入的每一项研究来进行漏斗图分析(图 6)。结果显示漏斗图形状似乎是近似对称的。此外, 对纳入的研究采用 Egger's 进行发表偏移分析, 得出结果 $t = 2.1$ ($P = 0.061$), 提示研究结果受发表偏移影响的可能性不大。表明发表偏移可能不会对结果产生显著影响。

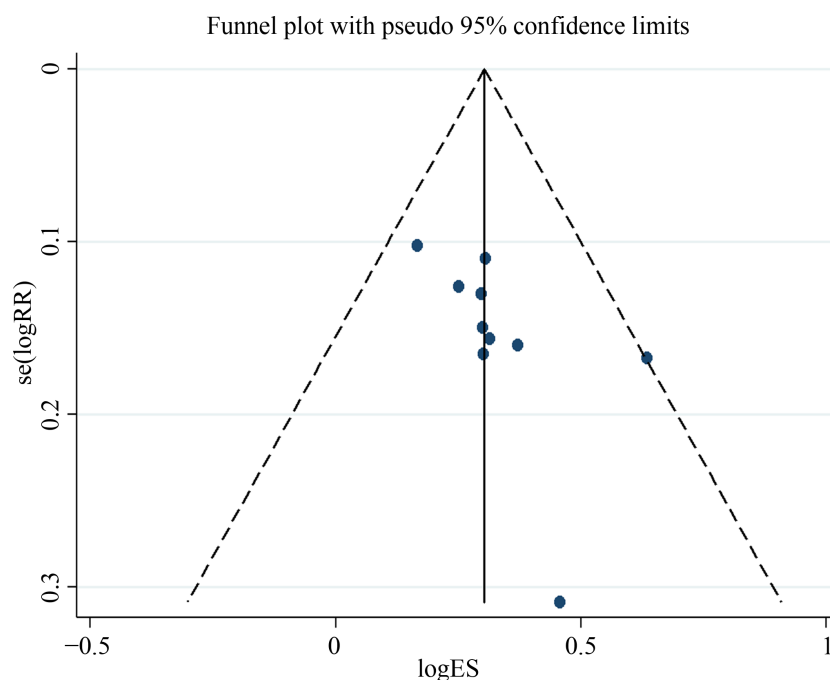


Figure 6. Funnel diagram analysis for comparison of effusion control efficiency between the two groups

图 6. 两组胸水控制有效率比较的漏斗图分析

4. 讨论

恶性胸腔积液(MPE)是肺癌常见的并发症, 占有 MPE 的三分之一, TNM 分期归为 M1a、IV 期[12][13]。所有组织学类型的肺癌都可以出现恶性胸腔积液, 腺癌最常见(40%), 其次是小细胞肺癌(25%), 这些患者的生存期平均为 8 个月, 其中 5 年生存率不超过 2% [14], 与具有相同 TNM 分期但无胸腔积液的患者相比, 平均生存期和 5 年生存期均显著降低[15]。恶性胸腔积液常常代表疾病晚期, 预后普遍较差,

可压迫肺组织及纵隔脏器, 可导致呼吸困难, 还可出现疼痛、恶病质和体力活动减少[16][17], 对患者的生活质量有非常严重的负面影响, 并进一步加速晚期恶性肿瘤的疾病进展[2]。肺癌恶性胸腔积液形成主要机制为肿瘤细胞增殖使胸膜增厚, 阻塞胸腔内的淋巴管与静脉血管影响回吸收, 同时肿瘤会对胸腔壁进行侵袭, 损伤血管内皮细胞, 使血管壁的通透性加强, 加快恶性胸腔积液生成速度[18]; 患者自身淋巴系统被侵犯后会阻碍淋巴回流, 增加胸腔静脉内压力, 减少自身对胸腔积液的重吸收, 会导致胸腔积液在短时间内生成[19]; 许多细胞因子和趋化因子包括血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素 10、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子(TNF)等都参与了恶性积液的形成[20]。目前几乎所有的 MPE 管理指南, 包括最新的 2018 年美国《恶性胸腔积液管理指南》, 均将该病的治疗目标定为以最小的创伤来减轻或消除呼吸困难[21]。MPE 的治疗主要分为全身化疗、胸腔置管引流或胸腔内注给药等方式, 杀灭胸腔内肿瘤细胞、粘连固定胸膜腔, 来减少胸腔积液, 缓解症状[22], 虽然目前治疗方面有了长足的进展, 但 MPE 的治疗仍是临床上的难点之一。胸腔内热灌注化疗(HITOC)通过向胸腔内灌注加热的灌注液及化疗药物, 对恶性肿瘤及并发的胸腔积液起到独特预防及治疗效果。

自 1976 年以来, 许多作者报道了热疗($41^{\circ}\text{C}\sim 43^{\circ}\text{C}$)对体外和体内肿瘤的影响[23][24], 在此基础上, 有研究推测热疗与化学疗法之间的关联可对抗多种癌症、具有协同作用。对于腹腔内肿瘤和恶性腹水, 采用铂类化疗药进行腹腔内热灌注化疗可以改善腹膜间皮瘤或卵巢癌的患者[25]。而文献中对 HITOC 的疗效的描述或支持要少得多, 有一些研究报告了胸腔热灌注化疗的安全性, 目前可用的大多数文献来自亚洲[26]。临床实践中常采用胸腔内注射顺铂治疗恶性胸腔积液, 顺铂属于细胞周期非特异性抗癌药物, 其分子量大、水溶性及渗透力强, 是胸腔内灌注化疗常用的一线药物, 其疗效已经得到广泛的认可, 毒副作用相对较轻, 患者接受能力强[27]。

本 Meta 分析结果显示: 胸腔热灌注化疗治疗恶性胸腔积液在客观缓解率、疾病控制率方面对比胸腔灌注化疗具有显著优势($\text{RR} = 1.39, 95\% \text{ CI: } 1.27\sim 1.53; \text{RR} = 1.12, 95\% \text{ CI: } 1.07\sim 1.18$), 说明胸腔热灌注化疗能提高患者的客观缓解率和疾病控制率; HITOC 治疗肺癌引起的恶性胸腔积液的生活质量改善率显著高于对照组($P = 0.013 < 0.05$), 提示胸腔热灌注化疗在改善肺癌伴胸腔积液患者生活质量方面具有显著优势, 然而, 仅纳入 5 项研究, 不足以得出决定性的结论, 仍需要更多的研究来验证。铂类药物化疗的毒性反应也是另一被关注的焦点。本次研究中, 胸腔热灌注化疗治疗肺癌引起的恶性胸腔积液主要的不良反应为骨髓抑制和胃肠道反应, 其次是肝肾功能损伤、胸痛等不良反应。比较两组的不良反应, 发现胸腔热灌注化疗组与胸腔灌注化疗组的骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损伤、胸痛的发生率均无统计学差异($P > 0.05$), 说明使用胸腔热灌注化疗不会增加毒副作用风险。

在本研究中仍存在一定的缺陷, 首先, 检索的数据库大多以中文数据库为主, 导致最终纳入的中文文献数量多, 且纳入的文献质量较低、研究设计不规范。其次, 一些报告没有报告分配隐藏方法、盲法、和风险偏移。此外, 部分报告样本量小, 且无长期随访数据, 长期治疗效果有待观察; 因此仍需更多高质量、多中心、大样本、设计严格的临床随机对照研究来验证和评价。

基金项目

陕西省科技计划(面上)项目(No. 2021JM-491); 西安市科技计划项目(No. 20YXYJ0001-8)。

参考文献

- [1] Lahiri, A., Maji, A., Potdar, P.D., et al. (2023) Lung Cancer Immunotherapy: Progress, Pitfalls, and Promises. *Molecular Cancer*, 22, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>
- [2] 杨文静, 侯科超, 张芬, 等. 洛铂腔内热灌注联合贝伐珠单抗灌注治疗肺癌恶性胸腔积液的临床疗效[J]. 慢性病

- 学杂志, 2022, 23(9): 1326-1330.
- [3] 贾俊斌, 顾岩. 非小细胞肺癌相关恶性胸腔积液抗血管生成治疗与免疫治疗研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(23): 1702-1708.
- [4] 孟双双, 张志涛, 王文静, 等. 中西医结合治疗肺癌恶性胸腔积液的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(1): 72-76.
- [5] Ba, M., Long, H., Wang, Y., *et al.* (2013) Intrapleural Hyperthermic Perfusion Using Distilled Water at 48°C for Malignant Pleural Effusion. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **139**, 2005-2012. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1526-x>
- [6] Feller-Kopman, D.J., Reddy, C.B., DeCamp, M.M., *et al.* (2018) Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, 839-849. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1415ST>
- [7] 王芳, 吴健. 胸腔热灌注化疗对恶性胸腔积液治疗研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(9): 1430-1434.
- [8] 彭彬, 李国锋, 许明明. 胸腔灌注化疗与胸腔循环热灌注化疗治疗非小细胞肺癌胸腔积液的疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(16): 62-64.
- [9] 但姝蓉. 胸腔热灌注化疗治疗肺癌胸腔积液的疗效分析[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(6): 103-105.
- [10] 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.
- [11] 曹栋, 张娟, 程艳伟. 胸腔循环热灌注化疗对非小细胞肺癌合并胸腔积液患者的治疗效果[J]. 癌症进展, 2023, 21(1): 49-52, 56.
- [12] Xu, K., Wang, Y., Qi, J., *et al.* (2018) Analysis of Prognostic Factors and Clinical Characteristics for Patients with Limited Stage Small Cell Lung Cancer with Pleural Effusion. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **21**, 16-23.
- [13] Zhang, H., Li, C., Hu, F., *et al.* (2020) Auxiliary Diagnostic Value of Tumor Biomarkers in Pleural Fluid for Lung Cancer-Associated Malignant Pleural Effusion. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 284. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01557-z>
- [14] Froudarakis, M.E. (2012) Pleural Effusion in Lung Cancer: More Questions than Answers. *Respiration*, **83**, 367-376. <https://doi.org/10.1159/000338169>
- [15] Kleontas, A., Sioga, A. and Pandria, N. (2019) 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. *Journal of Thoracic Disease*, **11**, 1788-1798. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.05.25>
- [16] Chen, Y., Mathy, N.W. and Lu, H. (2018) The Role of VEGF in the Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Effusion in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (Review). *Molecular Medicine Reports*, **17**, 8019-8030. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8922>
- [17] 马月, 雷雯, 杨文仙, 等. 恶性胸腔积液的诊治进展[J]. 中国老年保健医学, 2022, 20(5): 128-131.
- [18] 余紫娟, 宋小青, 余小红. 重组人血管内皮抑制素联合洛铂治疗肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(11): 1156-1160.
- [19] 邓健麟, 吴奕奕. 康艾注射液联合洛铂治疗恶性胸腔积液的药学作用探讨[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(4): 27-30.
- [20] 马月. 恶性胸腔积液的诊治进展[J]. 中国老年保健医学, 2022, 20(5): 128-131.
- [21] 侯俊杰, 方艳秋, 杨影, 等. 中国肺癌相关性恶性胸腔积液治疗进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(2): 243-248.
- [22] 杨璞, 李反念, 豆瑞刚, 等. 不同剂量恩度胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液的效果及安全性观察[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(4): 339-342.
- [23] Aprile, V., Bacchin, D., Korasidis, S., *et al.* (2021) Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) for Thymoma: A Narrative Review on Indications and Results. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article 957. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6704>
- [24] Bushati, M., Rovers, K.P., Sommariva, A., *et al.* (2018) The Current Practice of Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Metastases: Results of a Worldwide Web-Based Survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *European Journal of Surgical Oncology*, **44**, 1942-1948. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.003>
- [25] Sakaguchi, H., Ishida, H., Nitanda, H., *et al.* (2017) Pharmacokinetic Evaluation of Intrapleural Perfusion with Hyper-

thermic Chemotherapy Using Cisplatin in Patients with Malignant Pleural Effusion. *Lung Cancer*, **104**, 70-74.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.12.015>

- [26] Migliore, M. and Nardini, M. (2019) Does Cytorreduction Surgery and Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy Prolong Survival in Patients with N0-N1 Nonsmall Cell Lung Cancer and Malignant Pleural Effusion? *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190018. <https://doi.org/10.1183/16000617.0018-2019>
- [27] 苏凝, 樊利萍, 秦丽丽, 等. 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效[J]. 医学信息, 2021, 34(11): 155-157.