

恶性胸腔积液诊治的研究进展

刘晔, 王立峰

Progress of Research on Diganosis and Treatment of Malignant Pleural Effusion

LIU Ye, WANG Lifeng

Department of Oncology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing Drum Tower Hospital
Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China

Corresponding Author: WANG Lifeng, E-mail: lifengwang@nju.edu.cn

Abstract: Malignant pleural effusion (MPE) is one of the most common complications of advanced malignant diseases. The patients with MPE have a short survival time and poor prognosis. Clinical therapeutic measures have greatly improved with the deepened exploration of the mechanisms of MPE. Diagnosis hinges on cytology, which is typically based on pleural fluid aspiration or pleural biopsy. Although numerous interventions exist, local palliative treatment is favored for the treatment of MPE. Such treatment aims to alleviate symptoms, such as aggravated dyspnea, and prolong survival time. As molecular targeted therapies and immunotherapies have developed, new diagnostic procedures and treatments have become available for patients with MPE. The recent discovery of the progrowth property of pleural fluid which may be an active promoter of cancer progression suggests that early intervention for the management of MPE may have a positive effect on inhibiting cancer progression and improving prognosis. In coming years, considerable effort should be directed at sophisticated biomarker analysis to select appropriate treatment strategies for the management of MPE.

Key words: Malignant pleural effusion; Pleural biopsy; Thoracentesis; Biomarker

Funding: Special Funds for Health and Technology Development in Nanjing—Key Projects (No. ZKX23017)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 恶性胸腔积液 (MPE) 常见于恶性肿瘤晚期患者, 生存期短, 预后较差。近年来, 对于MPE的发病机制及在肿瘤进展中的作用也逐渐有了深入的认识, 为恶性肿瘤的治疗打开新的思路。胸腔积液细胞学检查和胸膜活检仍是目前诊断MPE的金标准。虽然MPE的治疗手段众多, 但仍以姑息治疗为主, 旨在缓解严重的呼吸困难等症状以及延长生存期。随着分子靶向治疗和免疫治疗的发展, 出现了新的MPE诊断程序 and 治疗方法。近期有研究发现MPE对全身肿瘤起促进作用, 对MPE进行早期治疗干预可能会对抑制肿瘤进展和改善预后有积极的影响, 同时未来应加强对MPE形成的生物标志物分析, 为选择合适的积液控制策略提供治疗思路。

关键词: 恶性胸腔积液; 胸膜活检; 胸腔穿刺术; 生物标志物

中图分类号: R730.6

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

恶性胸腔积液 (Malignant pleural effusion, MPE) 是由原发性或者继发性恶性肿瘤累及胸膜引发的胸腔积液, 其中间皮瘤是最常见的原发胸膜肿瘤, 90%以上的间皮瘤病例伴有恶性胸腔积液^[1]。大多数MPE继发于转移性疾病, 包括肺癌、乳腺癌等;

不同类型肿瘤发生MPE的概率在男性和女性患者中略有不同, 男性患者多继发于转移性肺癌, 女性患者多继发于转移性乳腺癌。肺癌和乳腺癌占有MPE的50%~65%, 淋巴瘤约占MPE的10%, 而卵巢癌和胃癌约占MPE的5%^[2]。MPE的发病率逐年增加, 在所有癌症患者中发生的比例高达15%^[3]。临床上MPE最常见的症状表现包括进行性加重的呼吸困难、咳嗽等, 严重影响患者生活质量。呼吸困难的程度并不总是与积液量的大小相关, 患者本身的肺功能和肺癌侵袭的范围也是十分重要的影响因素^[4]。MPE是一个常见的临床并发症。MPE的发现预示着疾病进展和预后不良, 存活率较低。在肺癌患者中, MPE的存在表明肿瘤到达晚期^[5]。MPE的

收稿日期: 2024-04-05; 修回日期: 2024-04-29

基金项目: 南京市卫生科技发展专项资金-重点项目 (ZKX23017)

作者单位: 210008 南京, 南京中医药大学, 鼓楼临床医学院, 南京鼓楼医院肿瘤科

通信作者: 王立峰 (1975-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤个体化治疗相关研究, E-mail: lifengwang@nju.edu.cn, ORCID: 0000-0001-2314-964X

作者简介: 刘晔 (1998-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, ORCID: 0000-0002-2521-1061

诊断和治疗手段在过去十年中已经有了显著的改善,如今基于胸腔积液的“液体活检”仍然是MPE工作的关键研究,期望为治疗提供足够的肿瘤学信息,目前MPE的治疗仍然是姑息性的,旨在通过多种液体管理方法来缓解症状。除此之外,我们对MPE的病理生理学和胸腔积液的生物学特性也有了一定的了解^[6],然而,仍有许多未知之处。为了更好地了解胸水产生的潜在生物学特性,从而实现更有针对性的治疗,需要在许多领域进行进一步的研究。本文将对MPE的发病机制、诊断、治疗等方面的研究进展进行简要概述。

1 发病机制

胸腔积液是由于胸水产生和吸收不平衡而形成的。MPE的常见发病机制包括:(1)肿瘤生长和侵袭阻塞淋巴管导致淋巴回流受阻;(2)肿瘤细胞通过血流侵入并扩散至胸膜,肿瘤对于胸膜的刺激及伴随的炎症反应导致MPE的形成;(3)新生血管形成和血管通透性增高:能够促进新生血管形成的血管内皮生长因子VEGF是MPE发病机制的关键介质。血管内皮细胞连接不完整和基底膜缺陷是Ang-1/2、VEGF、CXCR4等生长因子诱导肿瘤新生血管形成的普遍特征,迅速形成的不规则的开窗血管和毛细血管网络,可以使肿瘤细胞与管腔内空间直接接触,从而加速肿瘤侵袭和肿瘤衍生物质扩散,促进肿瘤生长和MPE的发展。癌细胞或激活的宿主环境产生的血管活性物质,如肿瘤细胞衍生的蛋白水解酶(基质金属蛋白酶)、血管趋化因子和促炎分子等,以自分泌方式发挥增加血管通透性作用。这些机制的最终结果是导致液体不断地过滤到胸腔;(4)免疫微环境和肿瘤细胞的相互作用:肿瘤细胞与宿主免疫系统(免疫细胞、细胞因子)之间的相互作用可加速新生血管生成,促进炎症反应,共同形成促进MPE进展的独特的肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)。临床免疫病理学研究表明,TME中丰富的促肿瘤髓系免疫细胞和高水平的免疫抑制细胞因子使其具备较强的免疫抑制作用,不利于后续的抗肿瘤免疫。一项关于来自MPE样本和骨肉瘤组织的细胞的研究表明,与原发恶性肿瘤样本相比,免疫细胞在MPE的细胞环境中占主导地位,具有更多的T/NK细胞,在T/NK细胞中,CD8 GNLy、CD8 KLRC2 T细胞和FCGR3A NK细胞富集于MPE中,CD4 FOXP3 Tregs富集于原发性肿瘤样本中^[7]。单核巨噬细胞是参与MPE形成的主要免疫炎症细胞,CD14+巨噬细胞在MPE中

特异性高表达,因此可作为MPE的免疫诊断标志物^[3]。在MPE的众多细胞类型中,Th17细胞作为与MPE患者预后相关的一种T辅助(Th)细胞亚群,被认为在MPE的发病机制中起着关键作用^[8]。MPE中的Th17细胞上调,以及与其他免疫细胞的相互作用,促进MPE的形成和发展^[9];(5)癌基因激活型突变与胸膜表现有关。MAPK途径的突变(EGFR、KRAS和BRAF癌基因)在肺腺癌MPE患者中很常见,特定的驱动突变可能与增强的肿瘤细胞迁移和播散有关。

2 诊断

2.1 诊断性胸腔穿刺

胸腔穿刺在MPE的诊断中是不可或缺的检查手段。一项系统综述发现细胞学检查对MPE的总体诊断敏感性为58%,其中肺腺癌的敏感性最高,其他类型肿瘤的敏感性则相对较低^[10]。总体而言,基于胸水的细胞学检查诊断MPE的敏感性不高,临床实践中往往因肿瘤细胞含量不足而难以得出进一步分子诊断和充分的指导治疗信息,且重复送检积液也不会提高总体诊断率,胸腔穿刺在诊断MPE中的作用有限^[11]。

2.2 组织活检

胸膜活组织检查是诊断侵犯胸膜的恶性肿瘤的首选方法。影像学指导下的胸膜活检显著提高了MPE的诊断效率,逐渐成为主要的确诊手段。当胸膜明显增厚或有胸膜肿块病变时,免疫组织化学染色显著提高了从细针吸取物中准确识别恶性肿瘤的能力^[12]。有争议的可能是间皮瘤,目前的指南显示仍然需要组织学来诊断准确的亚型^[13]。近来内科胸腔镜(Medical thoracoscopy, MT)技术以其灵敏度高、侵入性小、并发症发生率低的特点,在胸膜疾病的诊断方面发挥日益重要的作用^[14]。

2.3 基于胸腔积液的“液体活检”

2.3.1 胸腔积液的肿瘤标志物探索 目前,胸水生物标志物多为蛋白质、酶或肿瘤抗原。有研究已经调查了血清或胸水肿瘤标志物诊断MPE的准确性,包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原15-3(CA15-3)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)和细胞角蛋白19片段(CYFRA 21-1)等^[15]。胸膜肿瘤标志物水平是一种客观的、侵入性较小的可疑病例的诊断工具,适用于细胞学阴性、疑似恶性肿瘤的患者。CEA的单项标记效果最优,其次是CA-15-3和CYFRA 21-1,特异度>90%,但敏感度仅约为50%^[16-17]。这些肿瘤标志物的联合应用可轻微提高诊断的敏感

度,尤其是CEA+CYFRA 21-1和CA15-3+CYFRA 21-1的联合应用^[18]。有研究表明NSCLC合并恶性胸腔积液患者中CYFRA 21-1、NSE、SCC-Ag水平均异常升高,三项指标联合检测可作为预测NSCLC患者合并恶性胸腔积液的有效手段^[19]。

除了传统的肿瘤标志物外,一些新的标志物如内皮抑素^[15]、胸水中肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)^[20]、血清LDH/胸膜ADA比率(Cancer ratio, CR)在诊断MPE中有一定潜力。TAM(CD14+CD206+、CD14+CD163+)具有较高的诊断准确率。然而,TAM的测定采用流式细胞术,缺乏标准化,限制了其临床应用^[21]。Meta分析表明,CR定义为血清乳酸脱氢酶与胸水ADA的比率,对MPE具有较高的诊断准确性(97%的敏感性和89%的特异性),其优点是成本低,容易获得,而且标准化程度很高^[22]。

2.3.2 胸腔积液的游离核酸 除了细胞成分,MPE液体上清液也被证明具有诊断作用,因为游离DNA(Cell-free DNA, cfDNA)部分理想地反映了相关肿瘤过程的一般分子特征,例如在肺癌中,可通过基因测序和分析cfDNA来检测肿瘤突变和遗传变异,为个体化治疗和预后评估提供重要依据。特别是在有多个肿瘤灶的晚期疾病中,与单个肿瘤组织样本相比,液体活检可反映出更复杂的突变特征。研究表明,在肺腺癌中,与细胞DNA相比,MPE cfDNA片段可以获得更高的变异等位基因频率,并且优于MPE沉淀物细胞DNA来进行肿瘤遗传学分析^[23]。然而,cfDNA的数量与细胞学检查期间在显微镜下观察到的积液细胞密度无关,表明cfDNA可能通过另一种替代的、高度复杂的机制在胸腔积聚,进一步引导胸膜腔内的癌细胞损伤^[24]。在良性和恶性条件下,胸腔积液中cfDNA的浓度取决于许多因素。组织淋巴循环、肿瘤血管生成、炎症反应过程和其他变量都可能有助于或加强癌变早期阶段积液中肿瘤DNA的浓缩,从而引导胸膜转移^[24]。现有研究表明,无细胞核酸更加适合用于细胞学阴性的胸腔积液检测^[25]。除cfDNA外,血清或胸水中无细胞的microRNAs、mRNAs和长非编码RNAs(Lnc-RNAs)也是主要研究的另一类无细胞核酸。通过使用微阵列或测序,已经确定了部分分子标记^[26],但还需要进一步的研究来验证它们的诊断准确性。

胸腔积液常预示播散性癌症。胸膜恶性肿瘤的诊断标志物将评估癌症风险并简化诊断程序。一项恶性胸腔积液检测评分在一个独立的回顾队列中得到验证,恶性胸腔积液检测评分将年龄、积液面

积、胸膜中性粒细胞计数、积液蛋白和积液乳酸脱氢酶五项指标纳入评分标准,采用组比较、二元Logistic回归等方法进行评价,研究结果提示与细胞学评分相比,恶性胸腔积液检测评分的综合辨别能力改善更明显($P<0.001$),MAPED能够正确识别部分细胞学阴性的患有癌症的患者^[27]。这表明恶性胸腔积液检测评分可作为细胞学检查的补充,以简化MPE诊断程序,并且不会带来额外的风险和成本。

当患者缺乏癌症病史且细胞病理学无法检测到胸腔积液中的恶性细胞时,诊断MPE具有挑战性。临床指南推荐使用流式细胞仪免疫表型分析(Flow cytometry immunophenotyping, FCI)对高度怀疑淋巴瘤累及的特定胸腔积液(Pleural effusion, PE)进行检测^[28]。Subirá等采用三色FCI(抗EpCAM FITC、抗CD45和抗CD200 APC)对疑似MPE的标本进行分析,将上皮细胞黏附分子(EpCAM)表达强的样本判断为FCI(+),弱表达的判断为FCI(-),最终在182个病理确诊的MPE样本中检测到77.5%的FCI(+)(141/182)^[29]。这表明,应用高灵敏度FCI对早期未被怀疑的胸腔积液进行分析可提高MPE的诊断率。

3 治疗

MPE通常预后较差且无法治愈。传统胸腔穿刺置管引流^[30]、胸膜固定术^[31]、隧道式留置胸腔引流管^[32]等干预措施取得的治疗效果有限,此外,患者经常出现持续疼痛、呼吸困难等不良事件,可见仅通过姑息性治疗不足以阻止积液的形成,最终治疗目标应集中在积极的肿瘤控制上。过去十年来,靶向治疗和免疫治疗取得了重大进展。由于血管生成在MPE的发展中起着关键作用,MPE治疗的注意力不可避免地集中在抗血管生成治疗上。相关回顾性研究和前瞻性的II期临床研究均显示贝伐珠单抗可以提高MPE控制率,减少胸腔侵入性操作,改善患者预后^[33]。Chen等证明胸腔内注入贝伐单抗可有效控制MPE,且无明显毒性^[34]。Jiang等得出了类似的结论,贝伐单抗显著改善了MPE患者的生存率和生活质量,没有显著的不良事件(Adverse events, AEs)^[35]。Song等证实,贝伐单抗联合培美曲塞或顺铂胸腔内注射治疗MPE,两组的有效率分别为56.52%和86.36%,两组总生存期(Overall survival, OS)均>10个月,提示胸腔内注入贝伐单抗联合化疗可能是治疗MPE的有效方法^[36]。Du等直接比较了贝伐单抗和顺铂联合胸腔内治疗与单用顺铂

控制MPE的疗效,结果显示,加入贝伐单抗后,客观缓解率(Objective response rate, ORR)从50%提高到83.3%,并且,贝伐单抗+顺铂组的患者胸膜血管内皮生长因子水平大幅度下降^[37]。有研究报道,重组人血管内皮细胞抑制剂联合腔内化疗可控制恶性胸腹腔积液,提示抗血管生成药物在治疗恶性胸腹水中有很好的应用前景,然而,近几年来,还没有相关的前瞻性Ⅲ期试验专门分析贝伐单抗联合化疗治疗MPE的益处^[38],未来需要开展更多的临床研究来进一步验证,贝伐单抗提高MPE控制率的相关临床研究证据见表1。

鉴于胸膜腔具有刺激肿瘤特异性免疫反应的潜力,胸腔内免疫治疗一直是MPE治疗的一个热门领域^[41]。一项荟萃分析表明,胸腔注射IL-2和顺铂可导致MPE患者的客观缓解率、疾病控制率高于单独使用顺铂,表明IL-2与其他抗癌疗法联合使用,可以为晚期癌症患者带来生存益处^[42]。此外,有研究者尝试使用病毒载体进行胸膜腔内免疫基因治疗,起到“原位疫苗接种”的作用^[41]。基于柯萨奇-腺病毒受体在肿瘤细胞表面的表达,腺病毒载体在到达胸膜腔后,可以有效地转染肿瘤细胞并产生大量的干扰素,起到了免疫刺激和抑制肿瘤的作用^[43]。Aggarwal等进行的一项对19例胸膜间皮瘤、NSCLC和乳腺癌所致MPE的患者进行胸腔内基因介导的细胞毒免疫治疗(Gene-mediated cytotoxic immunotherapy, GMCI)的Ⅰ期研究,结果表明,GMCI对于MPE患者安全且耐受性良好,具备积极的疗效(疾病控制率为71%)^[44]。然而,由于肿瘤的高异质性和免疫抑制的肿瘤微环境,导致这些策略并未达到预期疗效,目前迫切需要更多关于免疫治疗控制

MPE的有效性和安全性的临床数据。

免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)的有效免疫疗法以及肺癌和其他恶性肿瘤的过继细胞疗法,拓展了MPE患者的局部和系统免疫疗法的新路径。Grosu等^[45]的一项研究发现在组织学标本和来自NSCLC患者的胸腔积液标本之间PD-L1表达的高度一致性,这表明如果原发肿瘤对抗PD-1治疗敏感, MPE也可能受到这种治疗的影响, ICIs治疗MPE的疗效尚待更多的临床试验确定。

近几年基于细胞因子的免疫疗法、ICIs、基因介导的细胞毒性免疫治疗、溶瘤病毒治疗和免疫细胞治疗已经成功尝试用于NSCLC相关MPE的治疗,这种新型的治疗方式可能改善目前NSCLC相关MPE患者的临床现状^[46]。尽管这些治疗策略已有不同程度的疗效报道,但其中许多被发现不足以克服免疫抑制的TME或引起不良反应^[47-48]。不断改善胸腔内免疫治疗策略,将免疫抑制有效转化为促炎MPE,是提高MPE免疫治疗疗效的当务之急^[49]。

4 预后及挑战

恶性胸腔积液的发现预示着晚期、转移性恶性肿瘤,提示预后不良。基于分子生物学的不断进展,临床上也在不断探索生物标志物在MPE患者预后管理方面的价值。因此,获取临床参数如生物标志物、血浆生物标志物和胸腔积液生物标志物越来越重要,对这些生物标志物的分析和预测可能会对患者选择合适的液体管理策略有着积极的影响。

目前Lent和Promise评分是两个在MPE中应用较为广泛的预测评分系统。Lent评分使用胸液

表 1 贝伐单抗在治疗NSCLC相关MPE中的研究
Table 1 Studies on bevacizumab in the treatment of NSCLC-related MPE

Reference	Research design (phase)	n	Methods	Effect
Jiang, <i>et al</i> ^[35]	Retrospective	43	Bevacizumab + Cisplatin (ip); Cisplatin (ip)	PFS: 5.4 months; 4.0 months OS: 10.5 months; 10.3 months
Song, <i>et al</i> ^[36]	Retrospective	45	Bevacizumab + Pemetrexed (ip); Bevacizumab + Cisplatin (ip)	mPFS: 5.4 months; 4.0 months mOS: 10.5 months; 10.3 months
Du, <i>et al</i> ^[37]	Prospective	70	Cisplatin (ip); Cisplatin + Bevacizumab (ip)	mPFS: 4.5 months; 5.3 months
Usui, <i>et al</i> ^[39]	Prospective(Ⅱ)	28	Bevacizumab + Carboplatin (iv)	mPFS: 8.2 months mOS: 18.6 months
Tamiya, <i>et al</i> ^[40]	Prospective(Ⅱ)	23	Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel (iv)	mPFS: 7.1 months mOS: 11.7 months

Notes: MPE: malignant pleural effusion; PES: progression-free survival; OS: overall survival; mPFS: median progression-free survival; mOS: median overall survival; iv: intravenous; ip: intraperitoneal.

LDH、ECOG评分、血液中性粒细胞/淋巴细胞比率（NLR）和肿瘤类型将患者分为低、中、高死亡风险^[50]。研究证实该评分对MPE患者具有良好的预后价值^[51]。许多生物学指标如血红蛋白、白蛋白和血管内皮生长因子也显示了对MPE的预后价值，Promise评分结合了这些生物参数和临床参数，可以准确估计3个月的死亡率^[52]。这些指标为判断恶性胸腔积液患者的预后提供了新的方向。

5 讨论

MPE是一种富含蛋白质的液体，包括生长因子和细胞因子，具有促炎、致癌、血管生成特性和免疫抑制特性，同时提供了一个营养丰富的微环境来支持肿瘤生长。近来研究表明恶性胸腔积液可能是肿瘤进展的推动因素之一，对于积液控制与管理具有重大的生物学和临床意义^[53]。如果胸腔积液的存在能够持续促进并维持癌细胞的增殖，那么目前仅仅姑息性引流胸水的治疗方法需要重新考虑，也需要进一步探索癌细胞增殖的生物学机制。为了抑制肿瘤的进一步发展，应该尽早和完全地排出积液和控制积液，“关闭水龙头”，而不仅仅是为了姑息性引流胸水缓解症状。如果成功，这种治疗策略或可带来MPE管理的真正变革^[54]。

在过去的十年中，MPE的诊治取得了不断的进展，从以前的机会性方法转变为有循证医学证据支持的明确的诊断和多种治疗选择。然而，在MPE的治疗方面仍需要进一步评估，并提供更精确的诊断和明确的积液控制策略。未来，在该领域的关注应该从单纯的积液引流策略转向MPE形成和复发的生物标志物和免疫学分析，特别是基于近期MPE对全身肿瘤促进作用的发现，提示更为积极的早期治疗干预策略可能会导致更好的预后和结局。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, *et al.* Malignant pleural effusion: from bench to bedside[J]. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(140): 189-198.
- [2] Gayen S. Malignant Pleural Effusion: Presentation, Diagnosis, and Management[J]. *Am J Med*, 2022, 135(10): 1188-1192.
- [3] Song Z, Luo W, Zheng H, *et al.* Translational Nanotherapeutics Reprograms Immune Microenvironment in Malignant Pleural Effusion of Lung Adenocarcinoma[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(12): e2100149.
- [4] Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen EM, *et al.* Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12: 1753466618785098.
- [5] Taghizadeh N, Fortin M, Tremblay A. US Hospitalizations for

- Malignant Pleural Effusions: Data From the 2012 National Inpatient Sample[J]. *Chest*, 2017, 151(4): 845-854.
- [6] Cheah HM, Lansley SM, Varano Della Vergiliana JF, *et al.* Malignant pleural fluid from mesothelioma has potent biological activities[J]. *Respirology*, 2017, 22(1): 192-199.
- [7] Zhang Z, Ji W, Huang J, *et al.* Characterization of the tumour microenvironment phenotypes in malignant tissues and pleural effusion from advanced osteoblastic osteosarcoma patients[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(11): e1072.
- [8] Yi FS, Zhai K, Shi HZ. Helper T cells in malignant pleural effusion[J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 21-28.
- [9] Niu Y, Zhou Q. Th17 cells and their related cytokines: vital players in progression of malignant pleural effusion[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(4): 194.
- [10] Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics[J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39(1): 181-193.
- [11] Mercer RM, Varatharajah R, Shepherd G, *et al.* Critical analysis of the utility of initial pleural aspiration in the diagnosis and management of suspected malignant pleural effusion[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1): e000701.
- [12] Bhanvadia VM, Santwani PM, Vachhani JH. Analysis of diagnostic value of cytological smear method versus cell block method in body fluid cytology: study of 150 cases[J]. *Ethiop J Health Sci*, 2014, 24(2): 125-131.
- [13] Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, *et al.* ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(6): 1900953.
- [14] Ledwani A, Ghewade B, Jadhav U, *et al.* Unveiling Insights: A Comprehensive Review of the Role of Medical Thoracoscopy in Pleural Effusion Assessment[J]. *Cureus*, 2024, 16(2): e53516.
- [15] Zhang M, Yan L, Lippi G, *et al.* Pleural biomarkers in diagnostics of malignant pleural effusion: a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(3): 1557-1570.
- [16] Nguyen AH, Miller EJ, Wichman CS, *et al.* Diagnostic value of tumor antigens in malignant pleural effusion: a meta-analysis[J]. *Transl Res*, 2015, 166(5): 432-439.
- [17] Zhu J, Feng M, Liang L, *et al.* Is neuron-specific enolase useful for diagnosing malignant pleural effusions? evidence from a validation study and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 590.
- [18] Yang Y, Liu YL, Shi HZ. Diagnostic Accuracy of Combinations of Tumor Markers for Malignant Pleural Effusion: An Updated Meta-Analysis[J]. *Respiration*, 2017, 94(1): 62-69.
- [19] 赵明娟, 刑双丽, 高宇. 细胞角质蛋白19片段抗原21-1、神经元特异性烯醇化酶和鳞状细胞癌抗原在非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者中的表达及临床意义[J]. *癌症进展*, 2022, 20(19): 1973-1976. [Zhao MJ, Xing SL, Gao Y. Expression and clinical significance of cyto-keratin 19 fragment antigen 21-1, neuron specific enolase and squamous cell carcinoma antigen in patients with non-small cell lung cancer and malignant pleural effusion[J]. *Ai Zheng Jin Zhan*, 2022, 20(19): 1973-1976.]
- [20] Pei XB, Wu XZ, Yi FS, *et al.* Diagnostic value of CD206(+) CD14(+) macrophages in diagnosis of lung cancer originated malignant pleural effusion[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(7): 2730-2736.
- [21] Zheng WQ, Hu ZD. Pleural fluid biochemical analysis: the past, present and future[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(5): 921-934.
- [22] Ahuja S, Ahuja R, Pandey S, *et al.* Diagnostic accuracy of International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology: A systematic review and meta-analysis in malignancy diagno-

- sis[J]. *Cancer Cytopathol*, 2024. Online ahead of print.
- [23] Mokánszki A, Bádon ES, Mónus A, *et al.* Cell-free DNA From Pleural Effusion Samples: Is It Right for Molecular Testing in Lung Adenocarcinoma?[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 613071.
- [24] Méhes G, Mokánszki A, Tóth L, *et al.* Malignant pleural effusions for cancer genotyping: A matter of trans-pleural traffic of cell-free tumor DNA[J]. *Mol Cell Probes*, 2022, 61: 101793.
- [25] Zhao W, Cao XS, Han YL, *et al.* Diagnostic utility of pleural cell-free nucleic acids in undiagnosed pleural effusions[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(10): 1518-1524.
- [26] Bao Q, Xu Y, Ding M, *et al.* Identification of differentially expressed miRNAs in differentiating benign from malignant pleural effusion[J]. *Hereditas*, 2020, 157(1): 6.
- [27] Jia J, Marazioti A, Voulgaridis A, *et al.* Clinical identification of malignant pleural effusions[J]. *Transl Oncol*, 2024, 39: 101800.
- [28] Dixon G, Bhatnagar R, Zahan-Evans N, *et al.* A Prospective Study to Evaluate a Diagnostic Algorithm for the Use of Fluid Lymphocyte Subset Analysis in Undiagnosed Unilateral Pleural Effusions[J]. *Respiration*, 2018, 95(2): 98-105.
- [29] Subirá D, Barriopedro F, Fernández J, *et al.* High sensitivity flow cytometry immunophenotyping increases the diagnostic yield of malignant pleural effusions[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2023, 40(6): 505-515.
- [30] Muruganandan S, Azzopardi M, Thomas R, *et al.* The Pleural Effusion And Symptom Evaluation (PLEASE) study of breathlessness in patients with a symptomatic pleural effusion[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(5): 1900980.
- [31] Jacobs B, Sheikh G, Youness HA, *et al.* Diagnosis and management of malignant pleural effusion: a decade in review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(4): 1016.
- [32] Epelbaum O, Rahman NM. Contemporary approach to the patient with malignant pleural effusion complicating lung cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(15): 352.
- [33] 刘玉杰, 田攀文. 抗血管生成治疗在恶性胸腔积液中的应用进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(3): 208-212. [Liu YJ, Tian PW. Progress of Anti-angiogenic Therapies on Malignant Pleural Effusions[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(3): 208-212.]
- [34] Chen D, Song X, Shi F, *et al.* Greater efficacy of intracavitary infusion of bevacizumab compared to traditional local treatments for patients with malignant cavity serous effusion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 35262-35271.
- [35] Jiang L, Li P, Gong Z, *et al.* Effective Treatment for Malignant Pleural Effusion and Ascites with Combined Therapy of Bevacizumab and Cisplatin[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3): 1313-1318.
- [36] Song X, Chen D, Guo J, *et al.* Better efficacy of intrapleural infusion of bevacizumab with pemetrexed for malignant pleural effusion mediated from nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8421-8426.
- [37] Du N, Li X, Li F, *et al.* Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2332-2340.
- [38] He D, Ding R, Wen Q, *et al.* Novel therapies for malignant pleural effusion: Anti-angiogenic therapy and immunotherapy (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(3): 359-370.
- [39] Usui K, Sugawara S, Nishitsuji M, *et al.* A phase II study of bevacizumab with carboplatin-pemetrexed in non-squamous non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions: North East Japan Study Group Trial NEJ013A[J]. *Lung Cancer*, 2016, 99: 131-136.
- [40] Tamiya M, Tamiya A, Yamadori T, *et al.* Phase 2 study of bevacizumab with carboplatin-paclitaxel for non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 676.
- [41] Murthy V, Katzman D, Sterman DH. Intrapleural immunotherapy: An update on emerging treatment strategies for pleural malignancy[J]. *Clin Respir J*, 2019, 13(5): 272-279.
- [42] Han L, Jiang Q, Yao W, *et al.* Thoracic injection of low-dose interleukin-2 as an adjuvant therapy improves the control of the malignant pleural effusions: a systematic review and meta-analysis base on Chinese patients[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 725.
- [43] Sterman DH, Alley E, Stevenson JP, *et al.* Pilot and Feasibility Trial Evaluating Immuno-Gene Therapy of Malignant Mesothelioma Using Intrapleural Delivery of Adenovirus-IFN α Combined with Chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3791-3800.
- [44] Aggarwal C, Haas AR, Metzger S, *et al.* Phase I Study of Intrapleural Gene-Mediated Cytotoxic Immunotherapy in Patients with Malignant Pleural Effusion[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(5): 1198-1205.
- [45] Grosu HB, Arriola A, Stewart J, *et al.* PD-L1 detection in histology specimens and matched pleural fluid cell blocks of patients with NSCLC[J]. *Respirology*, 2019, 24(12): 1198-1203.
- [46] 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. [Jia JB, Gu Y. Research progress of anti-angiogenic therapy and immunotherapy in malignant pleural effusion associated with non-small cell lung cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2022, 29(23): 1702-1708.]
- [47] Murthy P, Ekeke CN, Russell KL, *et al.* Making cold malignant pleural effusions hot: driving novel immunotherapies[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(4): e1554969.
- [48] Donnenberg AD, Luketich JD, Dhupar R, *et al.* Treatment of malignant pleural effusions: the case for localized immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 110.
- [49] Liu Y, Wang L, Song Q, *et al.* Intrapleural nano-immunotherapy promotes innate and adaptive immune responses to enhance anti-PD-L1 therapy for malignant pleural effusion[J]. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17(2): 206-216.
- [50] Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, *et al.* Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score[J]. *Thorax*, 2014, 69(12): 1098-1104.
- [51] Rozman A, Mok TSK. Is the LENT Score Already Outdated?[J]. *Respiration*, 2018, 96(4): 303-304.
- [52] Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, *et al.* Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 930-939.
- [53] Asciak R, Kanellakis NI, Yao X, *et al.* Pleural Fluid Has Pro-Growth Biological Properties Which Enable Cancer Cell Proliferation[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 658395.
- [54] Addala DN, Kanellakis NI, Bedawi EO, *et al.* Malignant pleural effusion: Updates in diagnosis, management and current challenges[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1053574.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

刘 晔: 统计与分析数据, 撰写论文

王立峰: 审阅及指导文章写作