

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.06.16

应用体外膜氧合辅助治疗肿瘤重症患者的现状

邢学忠, 高 勇, 王海军

[摘要]: 体外膜氧合(ECMO)治疗近年来应用于常规生命支持无效的各种急性循环和(或)呼吸衰竭,获得较好的近期和长期效果。ECMO用于肿瘤重症患者仍存在争议。本文综述了近年来 ECMO 治疗肿瘤重症患者的情况。肿瘤重症患者是否接受 ECMO 治疗,应该综合患者的原发肿瘤的控制状态、预期寿命等状况综合考虑。

[关键词]: 体外膜氧合;肿瘤;重症

The status of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of critically ill cancer patients

Xing Xuezhong, Gao Yong, Wang Haijun

Department of Intensive Care Unit, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

[Abstract]: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been used for acute cardiovascular/respiratory failure patients who were intractable to conventional therapies, and has achieved good short term outcome and long term survival. Controversies existed on whether ECMO could be used in critically ill cancer patients. This article reviewed recent progresses of ECMO in the treatment of critically ill cancer patients and came to the conclusion that the choice of ECMO should consider the status of primary tumor and expected survival of cancer patients.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Tumor; Severe patient

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗,又称为体外生命支持。近年来开始应用于常规生命支持无效的各种急性循环和(或)呼吸衰竭。据国际体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)统计,截至2020年1月,世界范围内共计129 037例患者接受了ECMO辅助治疗,其中成人呼吸衰竭患者24 395例,循环衰竭25 488例,体外心肺复苏(external cardiopulmonary resuscitation, ECPR)8 075例^[1]。近年来我国ECMO治疗例数增加迅猛,根据中国生物医学工程学会体外循环分会统计数据,2018年全国ECMO例数达到了2 655例^[2]。但该调查统计的范围仅限于心血管外科手术相关科室,没有包括内科急重症监护病房,这个数据被低估了。

近年来由于早期发现、早期诊断和早期治疗,肿瘤患者的死亡率已经显著下降。根据国家癌症中

心的报告,自从2006年,肿瘤患者每年死亡率下降1.1%~1.4%^[3]。另一方面,以免疫治疗等为代表的新型抗肿瘤治疗也显著改善了晚期肿瘤患者的生存率^[4]。最近的国际多中心研究发现:对于肿瘤合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的患者,采用ECMO辅助治疗后6个月生存率13%~25%^[5]。这个数据略低于成人心脏术后心源性休克24%的1年生存率^[6]。提示对于部分肿瘤患者在出现呼吸和循环衰竭后,经过常规治疗和挽救治疗无效的病例,采用ECMO辅助治疗后仍可获益。为此,综述近年ECMO用于肿瘤治疗方面的治疗进展,为临床危重肿瘤患者的救治提供证据。

1 成人实体瘤围治疗期的辅助治疗

胸腔内巨大肿瘤压迫气管或心脏,造成严重的呼吸困难和血流动力学不稳定。此时常规的麻醉方法不能保障患者的术中安全。采用ECMO可以维持患者术中的呼吸和循环平稳,辅助胸腔巨大肿瘤的切除。Madurka等^[7]报道对于12例胸腔内侵犯气管的肿瘤患者,存在困难气道而无法进行气管插

作者单位: 100021 北京,国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院,北京协和医学院肿瘤医院 重症医学科

管通气麻醉,在接受静脉-静脉 ECMO(veno-venous ECMO, V-V ECMO)辅助后安全完成手术,30 d 死亡率仅 8.33%。Jahangirifard 等^[8]则报道 3 例胸腔内压迫心脏的巨大肿瘤,在接受静脉-动脉 ECMO(veno-arterial ECMO, V-A ECMO)辅助后安全完成手术,没有围术期死亡。嗜铬细胞瘤是一种少见的产儿茶酚胺的肿瘤,可以导致应激性心肌病和心源性休克。如果采用常规的支持治疗无效,可以考虑辅助 ECMO 治疗。Hekimian 等^[9]报道 9 例嗜铬细胞瘤合并心源性休克的患者,采用 V-A ECMO 辅助治疗后,3 例死亡,6 例在撤除 ECMO 后顺利接受手术治疗。同时 Hekimian 还回顾了文献中的 40 例嗜铬细胞瘤合并心源性休克的患者,在采用 ECMO 辅助治疗后,3 例死亡,37 例存活^[9]。Sauneuf 等^[10]报道 34 例嗜铬细胞瘤出现危象血流动力学不稳定,14 例患者接受 ECMO 治疗,90 d 病死率 22%。同期 20 例未接受 ECMO 治疗,90 d 病死率 30%。尽管两组病死率差异不明显,但 ECMO 组患者的病情更重。肿瘤患者在治疗过程中常常出现呼吸和循环衰竭,常规的治疗措施无效后,病死率高。Gow 等^[11]总结了 ELSO 的 1992~2008 年的资料,47 例实体瘤出现呼吸或循环衰竭,应用 ECMO 进行挽救治疗后,出院时存活 14 例(29%)。2018 年国际多中心研究中,39 例实体瘤患者合并重度 ARDS 的患者,出院和 6 个月存活率均为 20%(8/39)^[5]。

2 成人血液肿瘤患者

成人血液病和淋巴瘤患者,在化疗等全身治疗后也容易出现呼吸和循环衰竭,根据地区的不同,转入 ICU 后的病死率为 26%~84%^[12]。研究发现呼吸衰竭是血液肿瘤患者 ICU 死亡的独立危险因素^[13]。因此,积极治疗血液肿瘤的呼吸衰竭可能改善危重肿瘤患者的预后。Gow 等^[11]还总结了 22 例血液肿瘤出现呼吸或循环衰竭,应用 ECMO 进行挽救治疗后,出院时存活 7 例(32%)。2014 年法国一家中心报道 14 例血液肿瘤合并呼吸衰竭,ECMO 挽救治疗后,出院生存率和 3 年生存率均为 50%^[14]。2015 年韩国首尔圣玛丽医院报道 15 例血液肿瘤因为心肺衰竭行 ECMO 挽救治疗,院内生存期为 0,而同期免疫健全患者的院内生存率为 24%^[15]。2018 年德国报道 25 例血液肿瘤合并 ARDS 呼吸衰竭患者,ECMO 挽救治疗后院内生存率为 20%^[16]。2018 年国际多中心研究中,62 例血液肿瘤患者合并重度 ARDS 的患者,出院和 6 个月存活率均为 24%(15/62)^[5]。2019 年韩国 Cho 等报道 23 例血液肿

瘤患者合并呼吸或循环衰竭,采用 ECMO 辅助治疗,院内生存率仅 8%(2/23)^[17]。该组患者院内生存率显著低于国际上 20%~30%的水平^[5,11,14,16]。该组患者呼吸 ECMO 生存预测评分(respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction, RESP)评分-1~3,根据文献^[18],预计院内生存为 57%。分析原因,研究者认为与临床医师适应证掌握的不同有关,给出的提示是:对于肿瘤患者合并呼吸衰竭后采用 ECMO 进行挽救治疗的适应证应谨慎把握,必要时进行多学科会诊决定是否实施 ECMO 挽救治疗。

3 儿童实体瘤患者

由于儿童肿瘤治疗的进步,5 年生存率已经超过 80%^[19]。因此,对于儿童肿瘤在治疗过程中出现的并发症如呼吸和循环衰竭,积极救治后患者可能获得较好的近期生存和长期生存。Barbaro 等总结 2009~2014 年 ELSO 的资料,83 例儿童肿瘤患者因呼吸/循环衰竭接受 ECMO 挽救治疗,院内生存 36 例(43%)^[20]。尽管如此,生存率还是低于儿童合并呼吸衰竭应用 ECMO 挽救治疗后 58%的院内生存^[21]。

4 儿童血液系统肿瘤患者

Cortina 等^[22]报道 9 例儿童白血病患者在诱导化疗后出现急性呼吸衰竭,采用 ECMO 进行挽救治疗,出院时存活 4 例(44%)。而且 4 例患者在中位随访 8.4 年时仍存活。Ranta 等^[23]报道 12 例瑞典血液肿瘤儿童因呼吸/循环衰竭,接受 ECMO 挽救治疗,结果院内生存 8 例。儿童血液肿瘤患者在化疗期间出现呼吸或循环衰竭经常规治疗无效后,采用 ECMO 辅助治疗后的院内病死率可达 40%~50%,与非肿瘤患者相似^[24]。

5 总结

总体而言,对于无免疫抑制的实体瘤,ECMO 辅助治疗后效果较好。对于存在免疫抑制的成人或儿童肿瘤患者,出现呼吸或循环衰竭经常规治疗无效后,采用 ECMO 辅助治疗后院内生存率一般为 10%~50%,低于免疫功能健全的患者的 ECMO 辅助治疗,后者 30 d 生存率达 38%~69%^[25-26]。分析原因在于,大多数肿瘤患者死于继发感染或原发肿瘤进展。因此,对于存在免疫抑制的肿瘤患者,合并呼吸/循环衰竭后常规治疗无效,受否采用 ECMO 进行挽救治疗,需要综合患者的原发肿瘤的控制状态、预期寿

命,以及合并感染等状况综合考虑。另外,ECMO 是团队工作,学习曲线比较长,而且 ECMO 技术具有较强的量效关系^[27-28]。因此,规范化的 ECMO 培训和团队协作,恰当适应证的选择,肿瘤多学科评估,对于肿瘤患者 ECMO 挽救治疗后生存率的提高具有重要意义^[29]。

参考文献:

- [1] Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Registry report [EB/OL]. <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> [2020-05-14]
- [2] 中国生物医学工程学会体外循环分会. 2017 与 2018 年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(5): 257-260.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] 王琴,石远凯. 免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的重大突破[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(28): 2281-2284.
- [5] Schmidt M, Schellongowski P, Patroniti N, *et al*. Six-month outcome of immunocompromised patients with severe acute respiratory distress syndrome rescued by extracorporeal membrane oxygenation. an international multicenter retrospective study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(10): 1297-1307.
- [6] 邵程程,王粮山,王红,等. 成人心脏术后心源性休克患者接受体外膜肺氧合辅助的临床结果荟萃分析[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(1): 4-7.
- [7] Madurka I, Elek J, Kocsis A, *et al*. Experiences with venovenous extracorporeal membrane oxygenation(ECMO) support for thoracic surgery in Hungary. Retrospective clinical study[J]. Orv Hetil, 2019, 160(42): 1655-1662.
- [8] Jahangirifard A, Ahmadi ZH, Daneshvar Kakhaki A, *et al*. ECMO-assisted resection of huge thoracic mass[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2018, 10(3): 174-176.
- [9] Hekimian G, Kharcha F, Brechot N, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 117.
- [10] Sauneuf B, Chudeau N, Champigneulle B, *et al*. pheochromocytoma crisis in the ICU: a french multicenter cohort study with emphasis on rescue extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Med, 2017, 45(7): e657-e665.
- [11] Gow KW, Lao OB, Leong T, *et al*. Extracorporeal life support for adults with malignancy and respiratory or cardiac failure: the extracorporeal life support experience[J]. Am J Surg, 2010, 199(5): 669-675.
- [12] Cheng Q, Tang Y, Yang Q, *et al*. The prognostic factors for patients with hematological malignancies admitted to the intensive care unit[J]. Springerplus, 2016, 5(1): 2038.
- [13] Kalicinska E, Kuszczak B, Debski J, *et al*. Hematological malignancies in polish population: what are the predictors of outcome in patients admitted to intensive care unit [J]? Support Care Cancer, 2020. [Epub ahead of print].
- [14] Wohlfarth P, Ullrich R, Staudinger T, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with hematologic malignancies and severe acute respiratory failure[J]. Crit Care, 2014, 18(1): R20.
- [15] Kang HS, Rhee CK, Lee HY, *et al*. Clinical outcomes of extracorporeal membrane oxygenation support in patients with hematologic malignancies[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(4): 478-488.
- [16] Stecher SS, Beyer G, Goni E, *et al*. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Predominantly Leuco- and Thrombocytopenic Haematologic/Oncologic Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome - a Single-Centre Experience [J]. Oncol Res Treat, 2018, 41(9): 539-543.
- [17] Cho S, Cho WC, Lim JY, *et al*. Extracorporeal life support in adult patients with hematologic malignancies and acute circulatory and/or respiratory failure[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 52(1): 25-31.
- [18] Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, *et al*. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. the respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction (RESP) score [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(11): 1374-1382.
- [19] Winther JF, Kenborg L, Byrne J, *et al*. Childhood cancer survivor cohorts in europe[J]. Acta Oncol, 2015, 54(5): 655-668.
- [20] Barbaro RP, Boonstra PS, Paden ML, *et al*. Development and validation of the pediatric risk estimate score for children using extracorporeal respiratory support (Ped-RESCUERS) [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 879-888.
- [21] Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, *et al*. Extracorporeal life support organization registry international report 2016 [J]. ASAIO J, 2017, 63(1): 60-67.
- [22] Cortina G, Neu N, Kropshofer G, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation offers long-term survival in childhood leukemia and acute respiratory failure[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 222.
- [23] Ranta S, Kalzen H, Nilsson A, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation support in children with hematological malignancies in sweden [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2020. [Epub ahead of print].
- [24] Bailly DK, Reeder RW, Winder M, *et al*. Development of the pediatric extracorporeal membrane oxygenation prediction model for risk-adjusting mortality[J]. Pediatr Crit Care Med, 2019, 20(5): 426-434.
- [25] Munshi L, Walkey A, Goligher E, *et al*. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(2): 163-172.
- [26] Na SJ, Jung JS, Hong SB, *et al*. Clinical outcomes of patients receiving prolonged extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support[J]. Ther Adv Respir Dis, 2019, 13: 1753466619848941.
- [27] 王红,侯晓彤. 体外生命支持专业团队单中心学习曲线和短期结果分析[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(4): 228-231.
- [28] 侯晓彤. 规范发展体外膜氧合循环辅助支持[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(4): 193-195.
- [29] 郑胡镛,于皎乐,郑雪岭. 青少年白血病的诊断与治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(3): 161-165.

(收稿日期:2020-05-18)

(修订日期:2020-06-12)