

非小细胞肺癌合并恶性心包积液的治疗进展

郑 鸣, 叶明翔, 宋 勇

(南京医科大学金陵临床医学院, 东部战区总医院, 江苏 南京 210002)

摘 要:恶性心包积液是晚期非小细胞肺癌的严重并发症, 显著影响患者的生存。晚期非小细胞肺癌合并恶性心包积液的治疗进展缓慢, 目前主要治疗手段是局部治疗或联合全身抗肿瘤治疗。局部治疗包括心包积液引流、心包腔内药物灌注、放疗和热疗; 全身抗肿瘤治疗包括化疗、靶向治疗、抗血管治疗和免疫治疗等。全文对晚期非小细胞肺癌合并恶性心包积液治疗方案进行综合分析, 以期对临床处理恶性心包积液提供理论和实践依据。

关键词:恶性心包积液; 非小细胞肺癌; 治疗策略

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A

Advances in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Patients with Malignant Pericardial Effusion

ZHENG Ming, YE Ming-xiang, SONG Yong

(Jinling Hospital, Nanjing Medical University, Eastern Theater General Hospital, Nanjing 210002, China)

Abstract: Malignant pericardial effusion (MPCE) is a serious complication of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Patients with MPCE often have unfavorable prognosis, unfortunately, therapeutic strategies for MPCE are rather limited. To date, local therapies or combined with systemic therapies remain to be the main treatment for MPCE. Local therapies mainly include the drainage of pericardial effusion, intrapericardial-infusion of drugs, radiotherapy, and hyperthermia. Meanwhile, systemic combinational therapies are composed of chemotherapy, targeted therapy, anti-vascular therapy and immunotherapy. The safety and efficacy of these therapies in patients with MPCE have been evaluated in previous clinical studies. This article systemically and comprehensively analyzes these results to provide insights into the therapeutic strategies for advanced NSCLC patients with MPCE.

Subject words: malignant pericardial effusion; non-small cell lung cancer; therapeutic strategy

恶性心包积液 (malignant pericardial effusion, MPCE) 是晚期恶性肿瘤的严重并发症, 可由心脏或心包原发性肿瘤引起, 更多见于转移性恶性肿瘤。肺癌是产生 MPCE 的重要原因^[1-2], 转移性肺癌引起的肿瘤相关性心包积液比例达 40%^[3]。根据欧洲心脏病学会提出的评价标准, 心包积液按积液量多少可分为: (1) 心脏超声显示舒张期无回声区域深度小于 10 毫米为少量; (2) 10~20 毫米为中等量; (3) 大于等于 20 毫米为大量; (4) 大于等于 20 毫米且压迫心脏

为非常大量^[3]。Kato 等^[4]研究发现, 无心包积液非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者生存期明显优于合并 MPCE 的 NSCLC 患者, 而合并少量心包积液的患者, 14.8% 发展成 MPCE, 生存期随之缩短, 中位总生存期仅 6.2 个月; 而合并大量心包积液的 NSCLC 患者, 无论心包积液细胞学检查结果如何, 生存期都很短^[5]。治疗方式、病理类型也影响该类患者的生存期^[5-6]。NSCLC 合并心包积液 (包括良性和恶性) 患者的中位总生存期从 74.5 天至 7.6 个月不等, 1 年生存率 7.3%~22.7%^[1,4,5,7]。

MPCE 发生机制尚不明确。研究发现 MPCE 中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和基质金属蛋白酶 (matrix metallopro-

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81802301)

通信作者: 宋勇, 科主任, 主任医师, 博士生导师, 博士; 南京医科大学金陵临床医学院 (东部战区总医院) 呼吸与危重症医学科, 江苏省南京市玄武区中山东路 305 号 (210002); E-mail: yong_song6310@yahoo.com

收稿日期: 2020-11-11; **修回日期:** 2020-12-06

teinas, MMPs)水平高于良性心包积液,提示 VEGF 和 MMPs 可能参与 MPCE 的形成和发展^[8-9]。原发性肺癌可以通过局部淋巴管浸润、直接侵袭纵隔、血行播散等多种方式导致 MPCE。

近年来,虽然晚期 NSCLC 的治疗取得了重大突破,但是晚期 NSCLC 合并 MPCE 这一治疗领域进展缓慢。局部治疗或联合全身抗肿瘤治疗一直以来都是主要手段,既往相关研究的结果不尽如人意,至今尚无标准治疗策略。本文主要针对晚期 NSCLC 合并 MPCE 治疗策略的研究进展进行综述,为临床医生处理该类患者提供理论和实践依据。

1 局部治疗策略

1.1 单纯心包积液引流

患者出现大量心包积液或心脏填塞症状应立即排出积液,可采用经皮心包穿刺放液或置管引流术、剑突下、开胸、电视胸腔镜辅助下心包开窗引流术或经皮球囊心包开窗引流术、心包切除术等方法。在癌症患者中进行经皮心包穿刺术,成功率也可达 99%^[1]。一项系统性评价显示,单独行经皮心包穿刺抽液后,MPCE 复发率达 38.3%,治疗相关死亡率为 1.0%,而经皮心包穿刺置管引流术、经皮球囊心包开窗术后复发率分别为 12.1%和 10.3%,治疗相关死亡率分别为 0.8%和 0.6%^[10]。经皮心包穿刺抽液或置管引流术侵入性较小,且随着影像技术的发展,术中严重并发症较少见。接受心包穿刺术的患者有 42.5%会出现纵隔、心包腔或胸腔的积气,但是量较少,均不需要特殊处理^[11]。此外,心包穿刺术后还会出现心律失常、低血压、心功能不全等并发症^[10,12]。其余方法侵入性相对较大,且需要外科和麻醉科医生共同评估患者的耐受性。

1.2 心包腔内药物灌注

对于确诊的 MPCE,除了及时引流,还需预防复发,向心包腔内灌注药物为常见方法,目前用于心包腔内灌注的药物主要有以下几种。

1.2.1 铂类药物

顺铂为第一代铂类化疗药物,向心包腔内滴注顺铂可有效防止肺癌患者 MPCE 复发^[13]。Tomkowski 等^[14]募集了 9 例经细胞学检查确诊为 MPCE 的患者,其中 4 例 NSCLC,这 4 例患者对顺铂心包腔内

灌注疗法的持续反应时间在 2 个月至 24 个月之间。随后, Tomkowski 等^[15]在一项回顾性研究中纳入 16 例合并 MPCE 的肺癌患者,其中 12 例 NSCLC,顺铂心包腔内灌注这一疗法的总体有效率达 93.75%,小部分患者出现短暂性心房颤动、轻度恶心,未观察到心包硬化、低血压和胸骨后疼痛等不良反应。数年后, Tomkowski 等^[16]再次评估了该疗法预防复发性 MPCE 的有效性和安全性,研究纳入 46 例患者,31 例 NSCLC 患者在治疗后存活超过 30 天,其中 29 例未复发,1 例患者出现了心包硬化,但缩窄性心包炎、心肌缺血、急性冠脉综合征等致命性并发症均未观察到。

卡铂、奈达铂为第二代铂类化疗药物,较少应用于心包腔内灌注。在一项小样本研究中,10 例合并 MPCE 的 NSCLC 患者接受心包腔内滴注卡铂后,有 8 例超过 4 周或死亡前没有复发,而且未观察到明显副作用^[17]。而奈达铂注入心包腔内后,MPCE 完全缓解率达 81.3%,总有效率为 93.8%,纳入研究的 16 例患者中有 12 例 NSCLC,6 例患者出现 I~II 度恶心、呕吐及 I~II 度肝功能损害,2 例患者出现 III~IV 度肝功能损害,还有 1 例患者出现 III 度血小板减少^[18]。

洛铂为第三代铂类化疗药物,很少用于心包腔内灌注。

1.2.2 抗血管生成药物

MPCE 中的 VEGF 水平升高是使用抗血管生成药物治疗的分子生物学基础。常用的抗血管生成药物有贝伐珠单抗(Bevacizumab)和重组人血管内皮抑素(恩度)。2015 年我国报道了局部灌注贝伐珠单抗治疗 NSCLC 患者 MPCE 的成功案例^[19]。在一项小样本研究中,4 例肺腺癌患者中有 3 例患者在经心包腔内灌注贝伐珠单抗治疗后,MPCE 于 4 周内完全消失,1 例患者出现轻度蛋白尿、双下肢血栓形成^[20]。恩度属于泛靶点抗血管生成药物,心包腔内单独灌注恩度或联合铂类药物对 NSCLC 患者的 MPCE 也有一定疗效,但目前尚无大型临床试验支持。

1.2.3 硬化剂

向心包腔内注入硬化剂可使心包壁层与脏层粘连,防止积液复发。常用药物有四环素、博莱霉素、丝裂霉素 C、噻替派等。在一项研究中,85 例 MPCE 患者在接受四环素或强力霉素心包腔内滴注后,68 例

患者超过 30 天未复发,其余 7 例患者均在 30 天内死于原发恶性疾病,不良反应有疼痛、心律失常、发热,2 例患者发生心跳骤停,但与治疗无明显关系。

一些前瞻性试验评估了心包腔内滴注博来霉素治疗 NSCLC 合并 MPCE 的有效性和安全性^[22-23],结果均发现博来霉素有一定疗效且安全,有 1 例治疗相关的死亡被报道,但博来霉素较单纯心包引流并无显著性优势,可能原因是研究的样本量较小。

Lee 等^[24]向 20 例 MPCE 患者的心包腔内滴注丝裂霉素 C (其中 13 例 NSCLC),8 例肺腺癌患者 30 天内心包积液未复发,4 例肺鳞癌患者均在 30 天内复发,另 1 例肺腺癌患者在第 24 天复发。整个研究过程中,只有 1 例患者在试验结束 7 个月后出现心包缩窄,可见合并 MPCE 的肺腺癌患者对丝裂霉素 C 反应较好。Kaira 等^[25]对 8 例 NSCLC 患者应用了该疗法,5 例在死亡前未出现 MPCE 复发,1 例患者在治疗后第 34 天进行二次心包穿刺术,其余 2 例患者在治疗后 30 天内需要再次引流心包积液,未发现任何不良反应。但这些研究的样本量较小,丝裂霉素 C 的疗效仍需进一步验证。

噻替派(Thiotepa)既是一种烷化剂,又是一种硬化剂。1998 年,Colleoni 等^[26]评估了噻替派治疗 MPCE 的有效性和安全性,纳入 23 例患者中有 9 例 NSCLC,2 例 NSCLC 患者对该疗法无反应,不良反应包括血小板减少症和白细胞减少症。

1.2.4 其他

另外,还有一些药物也可用于心包腔内局部灌注,比如香菇多糖^[27]、氟尿嘧啶^[28]、甘露聚糖肽^[29]、人肿瘤坏死因子^[30]、羟基喜树碱、华蟾素、白介素-2 等,但疗效不一,常常联合其他药物一起使用。

除了药物的种类,我们还应该关注开启局部治疗的时机。一项研究发现^[31],当肺癌患者出现肿瘤相关性心包积液时,应尽可能使用心包穿刺术和心包腔内化疗,而不是出现心包填塞时才进行干预。研究者还提到,疗效的评估应综合考虑 MPCE 和原发肿瘤,同时评估过程应扩展至最后一次随访,这提醒我们局部控制 MPCE 的同时也应顾全大局。

1.3 放疗和热疗

目前采用放疗或热疗来控制 MPCE 的研究较少,而且放疗本身就有引发心包积液的风险^[32-33]。据报道采用局部热疗和局部化疗相结合的方式可以

控制肺癌患者的 MPCE^[34],但只有 54.3% 患者在治疗后积液完全消失且维持时间超过 4 周,与热疗相关的副作用有出汗(大部分患者)、皮肤疼痛(8.6%)、皮下脂肪硬结(5.7%),心肌酶谱在治疗前后无明显差异。也有学者将热疗和放疗联合,但这些疗法有待进一步研究。

2 全身治疗策略

无论是心包积液引流,还是心包腔内局部灌注药物,都是临时或者短期的治疗手段,因此,长期全身抗肿瘤治疗策略显得尤为重要。

晚期 NSCLC 综合治疗模式发展迅速,靶向治疗、抗血管治疗、免疫治疗等取得重大突破。以生物标志物为导向的治疗决策模式给患者提供了精准的治疗方案、层出不穷的大型随机对照试验给医生带来了丰富的临床经验,晚期 NSCLC 患者的总体生存率不断提升。J025567 研究的探索性亚组分析发现,在合并心包积液或胸腔积液、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)基因突变阳性的 NSCLC 患者中,厄洛替尼(Erlotinib)联合贝伐珠单抗治疗组比厄洛替尼单药组的中位无进展生存期(progress free survival,PFS)延长了 9.7 个月^[35]。日本一项研究^[36]的初步结果显示,奥西替尼(Osimertinib)联合贝伐珠单抗治疗合并胸腔积液或心包积液的、EGFR 基因突变阳性非鳞 NSCLC 患者的安全性良好,目前正在进行 II 期临床研究(SPIRAL II Study)评估其疗效。中国的一项研究显示^[37],对于敏感 EGFR 突变的 NSCLC 患者,吉非替尼(Gefitinib)联合羟基喜树碱心包腔内灌注可延长患者的 PFS。近期一项研究发现,有效引流心包积液后接受秋水仙碱治疗可减少 MPCE 患者重复引流心包积液的需要、降低 40% 的全因死亡风险^[38]。

对于以 MPCE 为首发症状或初诊时就发现合并大量心包积液的晚期 NSCLC 患者,除了进行局部治疗,应尽快开始全身抗肿瘤治疗,预防 MPCE 远期复发。而已经接受系统性抗肿瘤治疗的晚期 NSCLC 患者,如果可以明确 MPCE 的原因是肿瘤进展,除了局部治疗外还应评估当前的全身治疗方案是否可以继续。

值得注意的是,NSCLC 患者发生心包积液并不

都是肿瘤转移所致,放疗、化疗、机会性感染、免疫治疗等都可能导致心包积液^[32-33,39-40]。而免疫检查点抑制剂作为晚期 NSCLC 治疗领域的后起之秀,有着独特的毒性反应谱。已有多家中心报道 NSCLC 患者在接受免疫检查点抑制剂治疗的过程中出现心包积液^[41-44],甚至在肺部病灶缩小的情况下仍然出现 MPCE 的复发^[42],这可能与免疫介导机制或是假性进展相关^[43]。目前已报道的相关药物包括纳武单抗(Nivolumab)和派姆单抗(Pembrolizumab)^[41-44]。一项回顾性研究显示^[45],60 例接受纳武单抗或派姆单抗治疗的 NSCLC 患者中有 4 例发生了心包积液,提示心包积液是免疫检查点抑制剂的不良反应。

因此,我们需要鉴别心包积液的性质以明确其产生原因。心包积液良恶性鉴别也是一个临床难题。2015 年欧洲心脏病学会指南提出,确认恶性心包疾病,建议对心包积液进行细胞学分析,或考虑进行心包或心外膜活检^[46]。除了常用的经皮心包穿刺术外,最近有学者采用超声引导下支气管内窥镜经食道针吸术(ultrasound-guided needle aspiration via the esophagus using the endobronchial endoscope,EUS-B-FNA)获取心包积液标本^[47],报道中的 2 例患者均成功取到心包积液,且未观察到不良反应。相关研究还发现可以通过心包积液中肿瘤标志物的水平来判断其性质,比如癌胚抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 15-3、糖类抗原 19-9、糖类抗原 72-4、细胞角蛋白 19 片段 21-1 等。临床医生遇到难以鉴别的心包积液,应该结合病史、实验室检查结果、治疗反应等多方面因素明确心包积液的性质及其产生原因。

目前 NSCLC 合并 MPCE 的主要治疗手段包括局部引流或联合心包腔内药物灌注,同时,长期系统性抗肿瘤治疗不可或缺。但是现阶段的治疗策略尚缺乏高级别循证医学证据和统一的疗效评价标准。如何早期识别合并 MPCE 的 NSCLC 患者,如何选择合适的时机进行积极干预,如何将不同治疗手段有机结合,是否存在特效分子靶向药物,有待进一步机制探讨和前瞻性随机对照研究的开展。

参考文献:

- [1] El Haddad D,Iliescu C,Yusuf SW,et al. Outcomes of cancer patients undergoing percutaneous pericardiocentesis for pericardial effusion[J]. J Am Coll Cardiol,2015,66(10):1119-1128.
- [2] Imazio M,Colopi M,De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer:contemporary prevalence,management and outcomes[J]. Heart,2020,106(8):569-574.
- [3] Maisch B,Seferovi PM,Risti AD,et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary,the task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology[J]. Eur Heart J,2004,25(7):587-610.
- [4] Kato R,Hayashi H,Chiba Y,et al. Prognostic impact of minimal pericardial effusion in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer,2017,18(6):e449-e455.
- [5] Wang PC,Yang KY,Chao JY,et al. Prognostic role of pericardial fluid cytology in cardiac tamponade associated with non-small cell lung cancer[J]. Chest,2000,118(3):744-749.
- [6] Kim SH,Kwak MH,Park S,et al. Clinical characteristics of malignant pericardial effusion associated with recurrence and survival[J]. Cancer Res Treat,2010,42(4):210-216.
- [7] Hu ZG,Hu K,Li WX,et al. Prognostic factors and nomogram for cancer-specific death in non small cell lung cancer with malignant pericardial effusion[J]. PLoS One,2019,14(5):e0217007.
- [8] Karatolios K,Pankuweit S,Moosdorf RG,et al. Vascular endothelial growth factor in malignant and benign pericardial effusion[J]. Clin Cardiol,2012,35(6):377-381.
- [9] Lamparter S,Schoppet M,Christ M,et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in malignant and autoreactive pericardial effusion[J]. Am J Cardiol,2005,95(9):1065-1069.
- [10] Virk SA,Chandrakumar D,Villanueva C,et al. Systematic review of percutaneous interventions for malignant pericardial effusion[J]. Heart,2015,101(20):1619-1626.
- [11] Tam A,Ensor JE,Snyder H,et al. Image-guided drainage of pericardial effusions in oncology patients[J]. Cardiovasc Intervent Radiol,2009,32(6):1217-1226.
- [12] Amano M,Izumi C,Baba M,et al. Occurrence of right ventricular dysfunction immediately after pericardiocentesis[J]. Heart Vessels,2020,35(1):69-77.
- [13] Maisch B,Ristić AD,Pankuweit S,et al. Neoplastic pericardial effusion. efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin[J]. Eur Heart J,2002,23(20):1625-1631.
- [14] Tomkowski W,Szturmowicz M,Fijalkowska A,et al. Intrapericardial cisplatin for the management of patients

- with large malignant pericardial effusion [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,1994,120(7):434-436.
- [15] Tomkowski WZ,Filipecki S. Intrapericardial cisplatin for the management of patients with large malignant pericardial effusion in the course of the lung cancer[J]. *Lung Cancer*,1997,16(2-3):215-222.
- [16] Tomkowski WZ,Wiśniewska J,Szturmowicz M,et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade [J]. *Support Care Cancer*,2004,12(1):53-57.
- [17] Moriya T,Takiguchi Y,Tabeta H,et al. Controlling malignant pericardial effusion by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*,2000,83(7):858-862.
- [18] 周焱,朱莹莹,夏秋燕,等.奈达铂腔内灌注治疗恶性心包积液疗效观察[J]. *实用癌症杂志*,2013,28(2):183-185.
Zhou Y,Zhu YY,Xia QY,et al. A clinical study of catheter drainage of pericardium and intracavitary administration of nedaplatin in the treatment of malignant pericardial cavity effusion[J]. *The Practical Journal of Cancer*,2013,28(2):183-185.
- [19] Chen D,Zhang Y,Shi F,et al. Sustained response of malignant pericardial effusion to intrapericardial bevacizumab in an advanced lung cancer patient;a case report and literature review[J]. *Onco Targets Ther*,2015,8:2767-2770.
- [20] Chen D,Zhang Y,Shi F,et al. Intrapericardial bevacizumab safely and effectively treats malignant pericardial effusion in advanced cancer patients[J]. *Oncotarget*,2016,7(32):52436-52441.
- [21] Maher EA,Shepherd FA,Todd TJ. Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,1996,112(3):637-643.
- [22] Maruyama R,Yokoyama H,Seto T,et al. Catheter drainage followed by the instillation of bleomycin to manage malignant pericardial effusion in non-small cell lung cancer;a multi-institutional phase II trial[J]. *J Thorac Oncol*,2007,2(1):65-68.
- [23] Kunitoh H,Tamura T,Shibata T,et al. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811) [J]. *Br J Cancer*,2009,100(3):464-469.
- [24] Lee LN,Yang PC,Chang DB,et al. Ultrasound guided pericardial drainage and intrapericardial instillation of mitomycin C for malignant pericardial effusion[J]. *Thorax*,1994,49(6):594-595.
- [25] Kaira K,Takise A,Kobayashi G,et al. Management of malignant pericardial effusion with instillation of mitomycin C in non-small cell lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*,2005,35(2):57-60.
- [26] Colleoni M,Martinelli G,Beretta F,et al. Intracavitary chemotherapy with thiotepa in malignant pericardial effusions:an active and well-tolerated regimen [J]. *J Clin Oncol*,1998,16(7):2371-2376.
- [27] 唐溢聪.顺铂联合香菇多糖治疗晚期肺癌合并心包积液的效果观察[J]. *中国急救医学*,2018,38(z2):297.
Tang YC. The effect of cisplatin combined with lentinan in the treatment of advanced lung cancer with pericardial effusion [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*,2018,38(z2):297.
- [28] Ji YL,Li RZ,Xue LF,et al. Therapeutic effects of 5-fluorouracil sustained-release particles in 81 malignant pericardial effusion patients[J]. *Kaohsiung J Med Sci*,2015,31(2):96-101.
- [29] 孙红花,金永民.心包腔内留置导管并注入甘露聚糖肽治疗癌性心包积液 15 例[J]. *延边大学医学学报*,2009,32(3):207-209.
Sun HH,Jin YM. Pericardiocentesis with central vein duct and effects of injecting Mannatide into pericardial cavity in the treatment of malignant pericardial effusion[J]. *Journal of Medical Science Yanbian University*,2009,32(3):207-209.
- [30] 魏东,苏晓妹,刘焕义,等.重组改构人肿瘤坏死因子心包腔内灌注治疗恶性心包积液 [J]. *中华肿瘤杂志*,2006,28(1):75.
Wei D,Su XM,Liu YH,et al. Treatment of malignant hydropericardium by intrapericardial infusion with rmhTNF [J]. *Chinese Journal of oncology*,2006,28(1):75.
- [31] Lestuzzi C,Bearz A,Lafaras C,et al. Neoplastic pericardial disease in lung cancer;impact on outcomes of different treatment strategies;a multicenter study[J]. *Lung Cancer*,2011,72(3):340-347.
- [32] Raghunathan D,Khilji MI,Hassan SA,et al. Radiation-induced cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*,2017,19(5):22.
- [33] Szpakowski N,Desai MY. Radiation-associated pericardial disease[J]. *Curr Cardiol Rep*,2019,21(9):97.
- [34] 罗鹏飞,曹培国,姚志平.射频透热联合化疗治疗肺癌恶性心包积液的近期疗效[J]. *中国肺癌杂志*,2011,14(7):593-597.
Luo PF,Cao PG,Yao ZP,et al. Efficacy of radiofrequency

- hyperthermia combined with chemotherapy in treatment of malignant pericardial effusion caused by lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2011, 14(7):593–597.
- [35] Hosomi Y, Seto T, Nishio M, et al. 4200 Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation (mt): JO25567 exploratory subgroup analysis [J]. Ann Oncology, 2015, 26 (Suppl 9):ix127.
- [36] Hiranuma O, Uchino J, Yamada T, et al. Rationale and design of a phase II trial of osimertinib combined with bevacizumab in patients with untreated epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer and malignant pleural and/or pericardial effusion (SPIRAL II Study) [J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(3):e402–e406.
- [37] 王晓朦, 陈瑾, 姚佳琪, 等. 吉非替尼联合心包灌注治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(1):37–42.
- Wang XM, Chen J, Yao JQ, et al. Clinical observation of gefitinib with pericardial perfusion for advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2018, 21(1):37–42.
- [38] Kim SR, Kim EK, Cho J, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(13):1551–1561.
- [39] Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 2 [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20):2552–2565.
- [40] Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer treatment-associated pericardial disease: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(12):156.
- [41] Saade A, Mansuet-Lupo A, Arrondeau J, et al. Pericardial effusion under nivolumab: case-reports and review of the literature [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):266.
- [42] Asai M, Kato Y, Kawai S, et al. Management of cardiac tamponade during nivolumab of lung cancer with intrapericardial bleomycin: case report [J]. Immunotherapy, 2019, 11(6):467–472.
- [43] Yamasaki M, Daido W, Saito N, et al. Pericardial effusion with tamponade in lung cancer patients during treatment with nivolumab: a report of two cases [J]. Front Oncol, 2019, 9:4.
- [44] Harada K, Ogasawara M, Shido A, et al. Pericardial tamponade during pembrolizumab treatment in a patient with advanced lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(5):1350–1353.
- [45] Canale ML, Camerini A, Casolo G, et al. Incidence of pericardial effusion in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving immunotherapy [J]. Adv Ther, 2020, 37(7):3178–3184.
- [46] Adler Y, Charron P. The 2015 ESC guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases [J]. Eur Heart J, 2015, 36(42):2873–2874.
- [47] Christiansen IS, Clementsen PF, Petersen JK, et al. Aspiration of pericardial effusion performed with EUS-B-FNA in suspected lung cancer [J]. Respiration, 2020, 99(8):686–689.
- [48] Karatolios K, Pankuweit S, Maisch B. Diagnostic value of biochemical biomarkers in malignant and non-malignant pericardial effusion [J]. Heart Fail Rev, 2013, 18(3):337–344.