

Pembrolizumab v léčbě adenokarcinomu plic s maligním perikardiálním výpotkem

Juraj Kultán, Ondřej Fischer

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc

Imunoterapie je plně etablovanou léčebnou modalitou metastatického stadia karcinomu plic, které představuje většinu nově diagnostikovaných případů. Nejčastějšími lokalitami metastáz jsou: kontralaterální plíce, lymfatické uzliny, mozek, nadledviny, skelet a játra. Postižení srdce patří mezi méně časté formy šíření se karcinomu plic, je ale spojováno s horší prognózou nemocných. Nejvíce se v klinické praxi setkáváme s postižením perikardu, pro které je charakteristické hromadění tekutiny v perikardiální dutině – maligní perikardiální výpotek. V některých případech jde o závažný až život ohrožující stav hrozící tamponádou srdce. Z časového hlediska se může vyskytnout iniciálně – v době stanovení, resp. před stanovením samotné diagnózy plicní malignity, nebo později v průběhu léčby či dispenzarizace pacientů při progresi onemocnění. Vznik perikardiálního výpotku byl pozorován i v souvislosti s podáním systémové léčby, včetně imunoterapie, a také po aplikaci radioterapie. V naší kazuistice popisujeme případ nemocné, u které byl maligní perikardiální výpotek diagnostikován a léčen ještě před samotnou verifikací karcinomu plic. Po jeho úspěšném managementu a následné mikromorfologické typizaci prediktivních markerů, jsme mohli u nemocné zahájit léčbu pembrolizumabem, která trvá do současnosti a vedla k téměř kompletní regresi onemocnění.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), maligní perikardiální výpotek, pembrolizumab.

Pembrolizumab in treating lung adenocarcinoma with malignant pericardial effusion

Immunotherapy is a well-established treatment modality for metastatic-stage lung cancer which represent majority of newly diagnosed cases. The most common metastatic sites are: contralateral lung, lymph nodes, brain, adrenal glands, skeleton, and liver. Cardiac involvement is among the less frequent types of lung cancer spread, but it is associated with a worse prognosis in patients. The condition most commonly seen in the clinical practice is pericardial involvement, characterized by accumulation of fluid in the pericardial cavity – malignant pericardial effusion. In some cases it is severe even life-threatening condition associated with impending cardiac tamponade. In terms of time, it can be encountered initially, i.e. at and/or prior to diagnosis, as well as in the course of treatment or during follow-up of patients as the disease progresses. Pericardial effusion (a non-malignant one) may also develop in association with the administration of systemic treatment, including immunotherapy, as well as following radiotherapy. We report a case of a female patient in whom malignant pericardial effusion had been diagnosed and treated before the confirmation of lung cancer. Following its successful management and the subsequent micromorphological typing of predictive markers, treatment with pembrolizumab could be initiated that has continued to this day and has resulted in nearly complete disease regression.

Key words: non-small cell lung cancer (NSCLC), malignant pericardial effusion, pembrolizumab.

Úvod

V roce 2017 byl karcinom plic v České republice nově diagnostikován u 6 575 osob (4 229 mužů, 2 346 žen). Dle TNM klasifikace se jednalo v I. stadiu onemocnění o 692 (10,5 %), ve II. stadiu

o 491 (7,5 %), ve III. stadiu o 1 296 (19,7 %) a ve IV. stadiu o 3 278 (49,9 %) nemocných, v 818 (12,4 %) případech nebylo stadium specifikováno (obrázek 1). V rámci specifikovaných stadií tvoří IV. stadium nadpoloviční většinu – jde téměř o 57 %

případů (1). Podobné výsledky zastoupení stadií jsou prezentovány z USA, stadia I+II představují 17 %, stadium III 22 % a stadium IV 57 % nově zjištěných onemocnění (analýza let 2010–2016) (2). Přínos imunoterapie v léčbě NSCLC, který

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Juraj Kultán, juraj.kultan@fnol.cz

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. G): 179–183

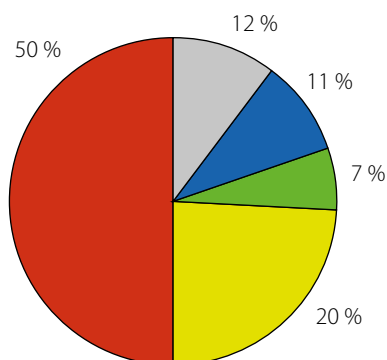
Článek přijat redakcí: 23. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2020

Obr. 1. Procentuální zastoupení nových případů karcinomu plic dle stadia onemocnění (ČR, rok 2017), převzato z ÚZIS ČR

**C34 – ZN průdušky –
bronchu a plic**
zastoupení klinických stadií
v procentech, 2017–2017

- Stadium I
- Stadium II
- Stadium III
- Stadium IV
- Stadium neznámo



Analyzovaná data: N = 6 575

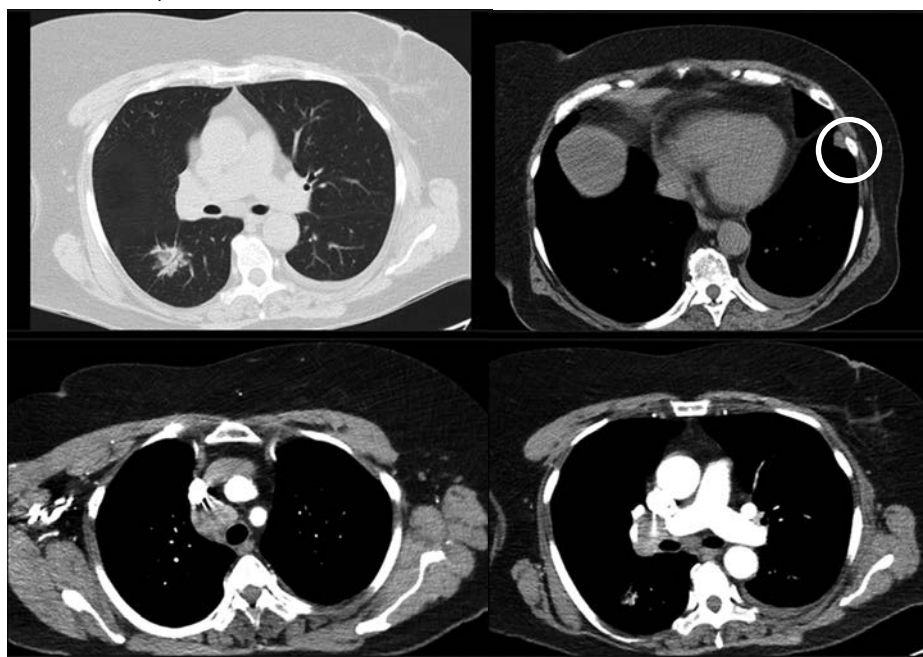
Zdroj dat z ÚZIS ČR; <http://www.svod.cz>

reprezentuje 80–85 % všech případů karcinomu plic, máme možnost v klinické praxi pozorovat u nemocných s metastatickým a i lokálně pokročilým onemocněním. Uplatnění imunoterapie u časných stadií (součást neoadjuvantní/adjuvantní léčby u resekovatelného onemocnění, kombinace s radioterapií u neresekovatelných případů st. I a II) je předmětem probíhajících klinických studií (3). V ČR je pembrolizumab schválen pro léčbu metastatického NSCLC – v monoterapii v první linii léčby u nemocných s prokázanou expresí PD-L1 ≥ 50 % nádorových buněk. Dále jej lze v rámci specifického programu pro vysoce inovativní léčebné přípravky použít v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby i u nemocných s metastatickým NSCLC s úrovní PD-L1 exprese 1–49 %. U obou indikací je nutno dodržet specifické indikační a kontraindikační kritéria (PS ≤ 1 , nepřítomnost EGFR/ALK aberací u neskvamózní histologie, vyloučení závažných orgánových dysfunkcí a závažných autoimunitních onemocnění).

Kazuistika

Prezentujeme případ, v době stanovení diagnózy, 71leté ženy, celoživotní nekuřačky, v předchorobí léčené pro arteriální hypertenzi,

Obr. 2. CT skeny v rámci CTAG hrudníku březen 2019



A – tumorózní ložisko S6 pravé plic; B – supleurální metastáza v dolní laloku levé plic; C – zvětšené paratracheální pravostranné lymfatické uzliny; D – zvětšené pravostranné hilové lymfatické uzliny a subkarinní uzlina

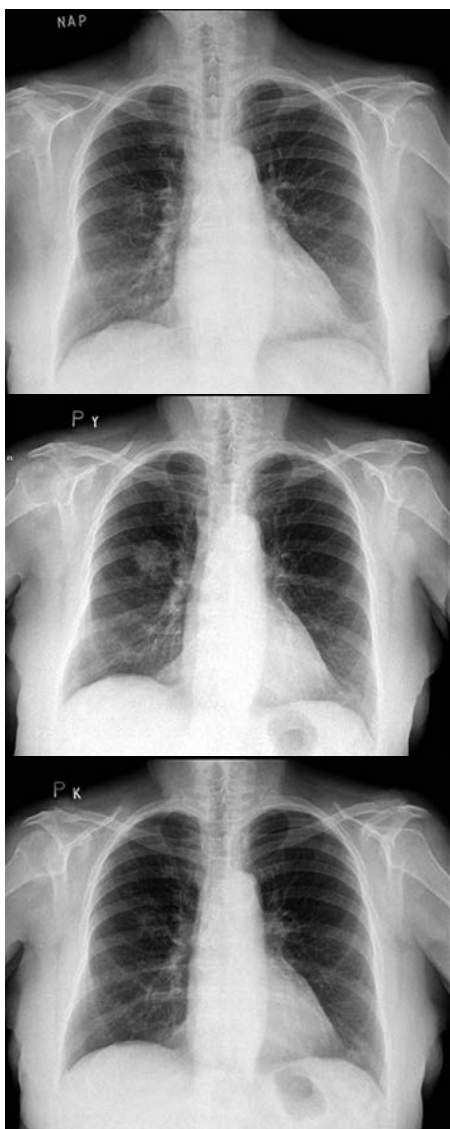
chronickou žilní insuficiencí, gonartrózou, st. p. exstirpaci adenomu štítné žlázy, polynodózní struma (eufunkční). V rodinné anamnéze pacientky zaznamenán výskyt trombotických událostí, profesní nebo neprofesní expozice rizikovým látkám negativní. V březnu 2019 byla došetřována v místě bydliště pro nově vzniklý neproduktivní kašel a ponámaňovou dušnost. Vzhledem k elevaci D-dimerů a přítomným EKG změnám provedena CT angiografie plic (CTAG) s nálezem embolizace do art. pulmonalis vpravo na segmentární a subsegmentární úrovni – klasifikována do nízkorizikové kategorie, léčena ambulantně nízkomolekulárním heparinem. Vedlejším nálezem na CTAG bylo neostře ohraničené ložisko subsolidních denzit v 6. segmentu pravé plic, dále byly přítomné drobné nodulace obou plic v subpleurální lokalizaci (vlevo bazálně 2 větší noduly), drobný fluidothorax vlevo, zvětšené lymfatické uzliny pravého plicního hilu, paratracheálně vpravo a supraklavikulárně vpravo. V rámci došetřování zdroje embolizace sonograficky nalezena trombóza levovostranné fibulární žíly. Ještě před došetřením nitrohrudního nálezu došlo v dubnu 2019 k rychlému zhoršení stavu (bolesti na hrudi s propagací k páteři, klidová dušnost, ataky silného kašle, hypotenze, tachykardie). Na skiagramu hrudníku přítomné rozšíření srdečního stínu (obrázek 3), na EKG fibrilace síní s rychlou odpovědí komor,

snížená voltáž. Echokardiograficky potvrzen perikardiální výpotek se známkami tamponády srdce, v laboratoři elevace kardiálních a renálních parametrů. U nemocné byl akutně zaveden perikardiální drén (odsávána lehce hemoragická tekutina), se zlepšením hemodynamických parametrů, cytologicky nalezeny buňky adenokarcinomu. Po stabilizaci stavu provedena perikardodéza bleomycinem (1x), po které došlo k útlumu tvorby výpotku a drén mohl být vytažen. Pacientka byla následně přeložena z kardiologického oddělení na plicní k došetření stavu, bronchoskopie s EBUS – endobronchiálně v dosahu optiky nenalezeny tumorózní změny, biopsiovány zvětšené uzliny 4R a 10R, imunocytochemicky diagnostikovány primárně plicní adenokarcinom (CK7+, TTF1+, napsin A+), ke stanovení prediktivních markerů nebyl dostatek materiálu. K zahájení protinádorové léčby byla pacientka odeslána na naše pracoviště. Jelikož jsme neměli k dispozici prediktivní ukazatele léčby, rozhodli jsme se zahájit léčbu až po jejich došetření. Původně jsme zamýšleli získat materiál pomocí bronchoskopie s EBUS, postup byl ale přehodnocen pro nález hmatných nadklíčkových uzlin, provedena tedy chirurgická excize. Histologicky opět potvrzen primárně plicní adenokarcinom, prediktivní markery: EGFR, BRAF, ALK, ROS-1, cMET byly negativní, exprese PD-L1 nalezena u 90 % nádorových

Obr. 3. Skiagram hrudníku duben 2019, dilatace srdečního stínu (KTI 0.62), neostrá bránice oboustranně se zastíněním zevního úhlu vpravo, drobné nodulace oboustranně nad bránicí, rozšíření mediastina s akcentací pravého hilu



Obr. 4. Srovnání skiagramů červen 2019 (lehce zhrubělá kresba perihilózně vpravo), červenec 2019 (neostře ohraničené, nehomogenní, oválné ložisko v identickém místě), srpen 2019 (regrese nálezu)



buněk. Nemocná splňovala indikační kritéria pro nasazení imunoterapie – pembrolizumabu v první linii léčby NSCLC (PS 1, st. IVA onemocnění – T2aN3M1a, adekvátní orgánové funkce, bez specifických kontraindikací). První podání pembrolizumabu proběhlo v červnu 2019. Na skiagramu hrudníku došlo v červenci ke zřetelné vizualizaci ložiska pravé plíce, s následnou regresí v srpnu 2019, obraz pseudoprogrese onemocnění (obrázek 4). Kontrolní CT v září 2019 prokázalo parciální regresi plicního nálezu, perikard byl jemný, bez detekce výpotku. Po podání 6. cyklu došlo k rozvoji bolestivosti a otoku drobných kloubů horních končetin, dále i pocit chladu a parestézií v oblasti rukou a předloktí. Sérologicky bez detekce revmatoidního faktoru, anti-citrulinových protilátek nebo vzestupu zánětlivých parametrů, hodnoceno jako suspektní nežádoucí účinek imunoterapie – séro negativní artritida I. st., léčena nesteroidními antiflogistiky (diclofenac). Po 8. cyklu došlo ke zhoršení stavu – artritida II. st., pacientce jsme nasadili kortikoidy, prednison v iniciační dávce 0,5 mg/kg, po zlepšení stavu s postupnou retrakcí (4 týdny) na dávku 10 mg/den. Dále nasazen pro parestézie také gabapentin, možný překryv imunitně podmíněných syndromů – periferní senzorycká neuropatie. Po zlepšení kloubních potíží do prvního stupně toxicity pokračujeme do současnosti v léčbě pembrolizumabem, aktuálně podán 22. cyklus (listopad 2020). Nemocná má kolísavé, mírné kloubní potíže, ponechána na malé dávce kortikoidů (prednison 5 mg/den), dále stran nežádoucích účinků užívá aceclofenac, gabapentin byl vysazen. Poslední CT absolvovala v prosinci 2020, které potvrzuje příznivý nález – minimální reziduum v místě tumoru S6 pravé plíce, vymizení dvou větších subpleurálních ložisek vlevo, regrese lymfadenopatie, bez CT známek perikardiálního výpotku (obrázek 5).

Diskuze

Na rozdíl od primárních nádorů, které jsou raritní (0,02 % autoptických nálezů v rámci analýzy 22 rozsáhlých studií, resp. nejčastěji uváděné rozmezí 0,001–0,28 %), je metastatické postižení srdce mnohem častější, literatura uvádí 100 až 1 000 násobně častější výskyt (4–6). Incidence je poměrně variabilní – v závislosti na analyzované skupině, v neselektované populaci byl jeho výskyt prokázán u 0,7–3,5 % autopsií, u proká-

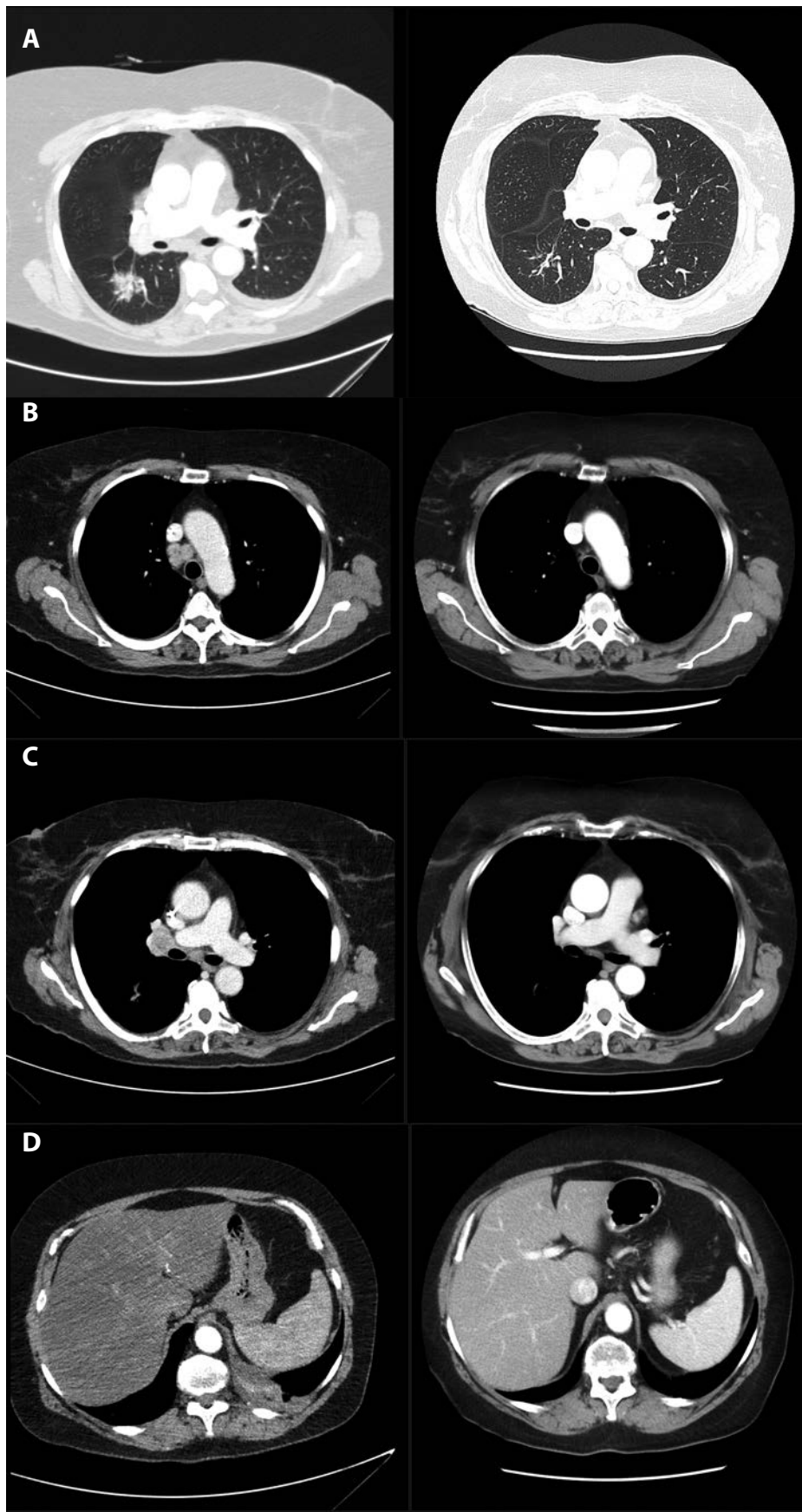
zaných malignit jeho výskyt stoupá v závislosti na stadiu onemocnění (6). Rozsah incidence srdečních metastáz se ve 12 zkoumaných studiích pohyboval v rozmezí 2,3–18,3 %, u nejpočetnější z nich (n = 7 289) představoval 9,1 % (7). Jiné práce mluví až o 25% výskytu v rámci autoptických nálezů pacientů zemřelých pro malignitu (8). Karcinom plic patří spolu s maligním melanomem, karcinomem prsu, jícnu, lymfoproliferativními nemocemi mezi nádory s nejvyšší frekvencí výskytu srdečních metastáz. K dalším nádorům s častějším postižením srdce patří karcinom ovaria, žaludku, pankreatu a renální karcinom (6). Specifické místo má zde, pro svoji lokalizaci a lokálně invazivní růst, i maligní pleurální mezoteliom, který v práci italských autorů představoval vůbec nejčastější neoplazii s postižením srdce, a to ve více než 48 % (7). U metastáz srdce nebyla prokázána predispozice výskytu v závislosti na pohlaví, nejčastěji byl výskyt zachycen v 6–8 deceniu, obvykle jde o výskyt v rámci mnohočetně diseminovaného onemocnění, ale byl pozorován i jejich solitární výskyt (8, 9).

Způsoby vzniku sekundárních nádorů srdce jsou:

- A – hematogenní šíření (vznik obvykle myokardiálních a/nebo endokardiálních metastáz; typické pro melanom, lymfomy, sarkomy)
- B – lymfogenní šíření (obvykle perikardiální a epikardiální postižení; typické pro epiteliální tumory – karcinom plic, prsu atd.)
- C – přímé prorůstání (přímá invaze do perikardiálního vaku event. dalších struktur; typické pro maligní pleurální mezoteliom, mediastinální tumory)
- D – transvenózní šíření (intraluminální vrůstání přes cévní systém do dutin srdce; typické přes dolní dutou žílu u renálního karcinomu, dále pozorováno u hepatocelulární karcinomu, leiomyomu, nefroblastomu, feochromocytomu, přes horní dutou žílu u karcinomu plic a štítné žlázy, přes plicní žíly u karcinomu plic) (6, 8)

Nejčastěji se v klinické praxi můžeme setkat s metastázami perikardu (64–69 %), které vyvolávají perikarditidu s následným hromaděním serosangvinózy nebo hemoragické tekutiny. Při pomalém hromaděním fluidoperikardu nemusí ani značné množství tekutiny (2–3 litry) působit větší

Obr. 5. Srovnání CT nálezů: březen 2019 až prosinec 2020; A – v místě primárního tumoru; B – paratracheálních uzlin; C – hilových uzlin; D – subpleurální metastázy levé plicе dorzolaterálně



potíže, naopak při rychlém hromadění i 100 až 200 ml tekutiny může vést k srdeční tamponádě, která se projevuje: hypotenzí, tachykardií, rozšíře-

ním krčních žil, oslabením srdečních ozvě, paradoxním pulsem, tkáňovou hypoperfuzí (dušnost, periferní cyanóza, chladná kůže), kongescí jater,

otoky periferie. Nádorové postižení může samo o sobě způsobit konstriktivní perikarditidu, která vede k poruše diastolického plnění komor → selhání pravého srdce. Projevuje se bolestí retrosternálně s možnou iradiací do okolí, bolest je respiračně vázaná (pleuritický charakter), zmírňuje se ve vzpřímené poloze a předklonu, zhoršuje se vleže, auskultačně nalézáme perikardiální třecí šelest.

Postižení epikardu (25–34 %) a myokardu (29–32 %) – v závislosti na lokalizaci může vést k různým projevům, které někdy mohou být život ohrožující (supraventrikulární tachykardie, komorové tachykardie/fibrilace komor, AV blokády), městnavé selhání srdce, ischemie myokardu/infarkt myokardu při utlačení nebo invaze koronární tepny, ruptura srdce.

Endokardiální a intrakavitární metastázy (3–5 %) – mohou vést ke: kardiogennímu šoku při obstrukci výtokového traktu, nádorovým embolizacím do systémového/plicního řečiště, ischemii myokardu/infarktu při postižení koronárních arterií, kardiálnímu selhání při chlopenní vadě. Poslechově může být přítomný nově vzniklý šelest při postižení chlopenního aparátu nebo obstrukci výtokového traktu.

Transvenózně šířící se nádory způsobují syndrom horní/dolní duté žíly, selhání pravého srdce (6, 8).

Obecně platí, že symptomatologie je značně variabilní – od nespecifických mírných potíží až po život ohrožující stavy. Často je klinický nález němý (až v 90 %) a postižení je verifikováno v rámci pitvy nebo při zobrazovacích metodách (6, 9).

K základním radiologickým vyšetřovacím metodám patří: skiagram hrudníku (změny tvaru srdečního stínu – rozšíření) a zejména echokardiografie. Dále jsou využívány CT, resp. CT angiografie, PET/CT, SPECT, MR srdce.

Na EKG může být detekována – u perikardiálního výpotku snížená voltáž; u konstriktivní perikarditidy změny ST (konkavitou vzhůru obrácené elevace), PR (deprese) úseku, negativita T vlny, často ale jen nespecifické změny v ST-T úseku; u postižení myokardu/koronárních arterií ischemické změny; u postižení epikardu, myokardu, endokardu supraventrikulární/komorové arytmie, poruchy převodního systému (6, 8).

Léčba je prováděna ve spolupráci s kardiologem nebo plně v jeho kompetenci. U tamponády perikardu je nutné provést perikardocentézu

resp. zavést perikardiální drén k akutnímu odstranění život ohrožujícího stavu. U nově vzniklých výpotků se odbírají vzorky na cytologické, mikrobiologické vyšetření. Již samotná drenáž může vést k poklesu tvorby výpotku, pokud tomu tak není a přetrvává riziko rekurence tamponády jsou instilovány do perikardiálního vaku sklerotizující látky nebo cytostatiká. V klinické praxi jsou využívány bleomycin (5–60 mg ve 10–20 ml fyziol. roztoku, aplikace 1–2x), deriváty tetracyklinu (5–60 mg/kg, resp. 500–1 000 mg ve 10–20 ml fyziol. roztoku, aplikace 1–5x, před samotnou aplikací doporučená instilace 100 mg lidocainu), cisplatina (10 mg ve 20 ml fyziol. roztoku, aplikace 1–5x; nebo 30 mg/m² ve 100 ml fyziol. roztoku, aplikace 1x). K dalším molekulám patří thiotepa, mitomycin C, mitoxantron, 5-fluorouracil, radionuklid ³²P (8, 10). Z nežádoucích účinků perikardodézy se mohou objevit u derivátů tetracyklinu teploty, bolesti a síňové arytmie, u bleomycinu teploty, u cisplatiny bolest, nevolnost, ischemie myokardu, síňové arytmie. Pokud dojde k selhání perikardodézy lze provést perkutánní balonkovou perikardiotomii, alternativou je chirurgická fenestrace perikardu do

pohrudniční dutiny, v současnosti ale využívána u maligních výpotků vzácně (8). Ve farmakoterapii jsou kontraindikovány betablokátory, digoxin, diuretika. Je potřeba udržet vysoký krevní tlak k plnění srdce podáním tekutin, plazmy nebo krve. Vasopresory mají malý klinický účinek. Pokud je možné, je potřeba se vyhnout mechanické ventilaci, která u tamponády dále snižuje srdeční výdej. Jinými léčebnými výkony u metastáz srdce mohou být: kardiokirurické odstranění solitární resekabilní metastázy obturující dutinu komory nebo chlopeč, resekce intravenózně se šířícího nádorového trombu z oblasti pravé před síně, náhrada mitrální chlopně při tumorem způsobené insuficienci, implantace kardiostimulátoru při AV blokádách (8). Bohužel, většina výše uvedených výkonů je používána v paliativní intenci. Nedílným základem léčby je ovlivnění základního onemocnění pomocí systémové léčby nebo radioterapie.

V klinické praxi byly pozorovány i opačné situace, kdy systémová léčba vyvolala vznik perikardiálního výpotku. U chemoterapie byly tyto případy pospány po busulfanu, cytarabinu, cyklofosfamid, tretinoinu, zvláště při jejich vysokém

dávkování v indikaci léčby hematologických malignit. Pozorovány byly ale i případy po docetaxelu u NSCLC, resp. tumoru neznámého primárního origa (11, 12). Po podání protinádorových imunoterapeutik je zhoršení fludoperikardu nebo jeho tvorba de novo pozorována vzácně (< 1 %). U pacientů bývají často v cytologii přítomné maligní buňky a po zvládnutí managementu výpotku nezhledka dochází k regresi jak v oblasti primárního tumoru nebo metastáz jiných lokalit – fenomén pseudoprogrese. Část pacientů pokračuje nadále v imunoterapeutické léčbě (13–15).

Závěr

V naší kazuistice bylo popsáno několik důležitých i zajímavých zkušeností – léčebný postup u maligního perikardiálního výpotku byl rychlý, adekvátní a efektivní, ukázala se důležitost opakování diagnostických procedur zaměřených na získání materiálu pro stanovení prediktivních ukazatelů léčby, byl pozorován fenomén pseudoprogrese, podáním pembrolizumabu bylo dosaženo prakticky kompletní regrese onemocnění, což přináší i vyšší šanci na dlouhodobé přežití u naší pacientky.

LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Epidemiologie zhoubných novotvarů v České republice, staženo dne 20.11.2020 z <https://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
2. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, staženo dne 20.11.2020 z <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
3. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B, et al. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1244–1253. doi: 10.1093/annonc/mdz175
4. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol* 1996; 77: 107.
5. Sarjeant, JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the Heart. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 407–421. <https://doi.org/10.2165/00129784-200303060-00004>.
6. Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors Metastatic to the Heart. *Circulation* 2013; 128: 1790–1794
7. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol* 2007; 60: 27–34.
8. Reynen K, Köckeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. *Annals of Oncology* 2004; 15: 375–381. doi: 10.1093/annonc/mdh086.
9. Prasad R, Karmakar S, Hussain A. Cardiac metastasis of lung cancer: Case report and review of literature. *J Assoc Chest Physicians* 2016; 4: 84–6.
10. Kunitoh H, et al. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant invasion of the heart and pericardium. *Br J Cancer* 2009; 100(3): 464–9.
11. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. Docetaxel Induced Pericardial Effusion. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2007; 26: 3.
12. Griguolo G, Guarneri V. Cardiac Complications of Cancer and Anticancer Treatment. Staženo dne 27. 11. 2020 z <https://oncologypro.esmo.org/>.

oncologypro.esmo.org/.

13. 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. *Front. Oncol.* 2019; 9: 4. doi: 10.3389/fonc.2019.00004.
14. 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. *Thorac Cancer* 2020; 11(5): 1350–1353. doi: 10.1111/1759-7714.13399.
15. Saade A, Mansuet-Lupo A, Arrondeau J et al. Pericardial effusion under nivolumab: case-reports and review of the literature. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2019; 7: 266. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0760-4>.
16. Riedel M. Srdeční tamponáda. *Interv Akut Kardiolog* 2002; 1(1): 41–48.