



# 소화기 암환자 호흡곤란의 정확한 평가와 치료

이종윤

동아대학교병원 내과학교실 소화기내과

## Accurate Evaluation and Treatment of Dyspnea in Patients with Gastrointestinal Cancer

Jong Yoon Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Received February 23, 2023  
Accepted March 8, 2023

Corresponding author:  
Jong Yoon Lee  
E-mail: ljhateo@gmail.com  
https://orcid.org/0000-0002-6542-8062

Dyspnea is a common symptom among patients with gastrointestinal cancer, and a comprehensive evaluation of their respiratory function is essential. Self-reporting aids in the assessment of the degree of dyspnea, while objective examination methods are performed to identify the potential underlying causes when subjective symptoms are present. Standard treatment protocols should be followed for potentially reversible and common causes of dyspnea, such as pleural effusion, pneumonia, airway obstruction, anemia, asthma, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary thromboembolism, or drug-induced interstitial lung disease. Careful and close monitoring is required due to the high frequency of pulmonary thromboembolism and the risk of cardiovascular accidents, drug-induced interstitial lung disease, or other complications from some anticancer drugs. In case of hypoxemia with an oxygen saturation of 90% or less, palliative treatment should comprise standard oxygen therapy such as nasal cannula, mask, or high-flow nasal cannula. If non-pharmacological oxygen therapy is not effective, pain control through systemic narcotic analgesics and anti-anxiety therapy with benzodiazepines may be helpful.

**Key Words:** Gastrointestinal cancer; Dyspnea

### INTRODUCTION

소화기 암은 전 세계적으로 높은 발생률과 사망률을 보이는 암종이다[1]. 대부분 초기에는 증상이 없는 경우가 많고, 특히 호흡곤란은 일반적으로 소화기 암환자와 관련성이 높은 증상으로 여겨지지 않지만, 소화기 암이 진행되면서 나타날 수 있고, 이로 인해 환자의 삶의 질을 현저히 저하시키기도 한다. 호흡곤란이란 호흡할 때에 경험하는 불편하거나 불쾌한 감각을 의미하며, 다양한 강도로 분명하게 느껴지는 주관적 경험이라 정의할 수 있다[2]. 폐에 산소가 충분히 도달하지 못하거나 혈액으로부터 충

분한 산소를 공급받지 못할 때에 호흡곤란이 발생하게 되는데, 암환자에게 영향을 미치는 가장 흔하고 고통스러운 증상이다. 소화기 암을 포함한 10,000명 이상의 완치가 불가능한 진행성 암 환자에 대한 대규모의 메타 분석에서 환자의 10-70%가 호흡곤란을 호소한다고 보고하였다[3]. 일반적으로 암 환자가 임종에 가까워질수록 호흡곤란의 빈도와 강도가 증가한다[4]. 하지만 말기 암환자에게만 나타나는 증상은 아니며, 소화기 암환자에게 나타날 수 있는 중요한 증상이므로 이에 대한 평가와 치료는 매우 중요하다. 이에 본고에서는 소화기 암환자 호흡곤란의 정확한 평가와 그에 따른 치료 방법에 대하여 알아보려고 한다.



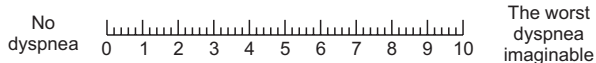
## MAIN SUBJECTS

### 소화기 암환자의 호흡곤란에 대한 평가

호흡곤란은 주관적인 경험이기 때문에 환자가 스스로 평가하는 방법으로 정도를 파악할 수 있는데 0에서 10까지의 숫자 등급 척도와 0에서 100 mm 범위의 시각 등급 척도를 사용할 수 있으며, 숫자가 높을수록 심한 호흡곤란을 의미한다. 호흡곤란에 특이적인 평가 도구로 Borg 척도(Modified Borg Scale)와 호흡곤란을 포함한 다양한 증상에 대한 척도를 포함하는 Edmonton Symptom Assessment System을 비롯한 다양한 도구들을 활용할 수 있다(Fig. 1) [5]. 하지만 정신 착란, 혼수 상태, 기도 삽관을 유지 중인 환자는 증상을 보고할 수 없기 때문에 Respiratory Distress Observation Scale와 같은 지표를 활용할 수 있다[6]. 심박수, 호흡수, 움직임, 역설적 호

흡, 호흡 시 보조근 사용, 호기말 그렁거림, 코별령임, 두려운 표정 등 8가지 항목으로 각 항목당 0-2점으로 평가하여 합계 점수가 7점 이상은 중증으로 평가할 수 있다. 하지만 이러한 평가 척도는 주관적인 인식을 반영하고 있기 때문에 단독으로 사용되기보다는 다른 평가와 함께 사용하여 최종적인 평가를 하는 것이 바람직하다. 따라서 이러한 평가 척도로 환자의 주관적 증상을 파악했다면 활력 징후, 혈액 검사, 혈액 가스 분석, 가슴 X선 검사를 비롯한 영상 검사 및 폐 기능 검사와 같은 객관적 검사를 확인해야 한다. 소화기 암환자의 호흡곤란 평가에는 병력, 신체 검사 및 적절한 진단 검사가 포함되어야 하며, 원인에 따라 추가적으로 필요한 검사가 다양하기 때문에 잠재적 원인, 유발 요인, 관련 증상, 정서 및 기능적 영향에 대한 포괄적인 평가가 이루어져야 한다[7]. 소화기 암환자는 전이로 인한 악성 흉수, 복수, 폐혈전색전증, 기관지의 폐색, 폐렴, 폐부종, 통증, 빈혈, 영양 결핍, 호흡 근육의 약

#### Numeric Rating Scale



#### Edmonton Symptom Assessment System

Please circle the number that best describes how you feel NOW:

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                                    |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|------------------------------------|
| No pain  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible pain                |
| No tiredness<br>(tiredness = lack of energy)         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible tiredness           |
| No drowsiness<br>(drowsiness = feeling sleepy)       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible drowsiness          |
| No nausea  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible nausea              |
| No lack of appetite                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible lack of appetite    |
| No shortness of breath                               | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible shortness of breath |
| No depression<br>(depression = feeling sad)          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible depression          |
| No anxiety<br>(anxiety = feeling nervous)            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible anxiety             |
| Best wellbeing<br>(wellbeing = how you feel overall) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible wellbeing           |
| No _____<br>Other problem (for example constipation) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Worst possible _____               |

#### Modified Borg Scale

|     | Shortness of breath | At rest                             | During activity                     |
|-----|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 0   | Nothing at all      | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 0.5 | Very very slight    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 1   | Very slight         | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 2   | Slight              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| 3   | Moderate            | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 4   | Somewhat severe     | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 5   | Severe              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 6   |                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 7   | Very severe         | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 8   |                     | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 9   | Very very severe    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| 10  | Maximal             | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |

#### Visual Analogue Scale

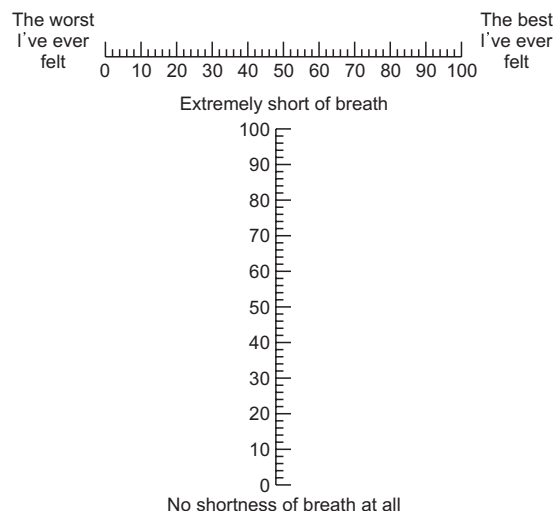


Fig. 1. Various Rating Scales of dyspnea.

화, 스트레스와 불안 등 다양한 원인에 의해 호흡곤란이 발생할 수 있으므로 환자의 증상 및 상태에 따른 원인을 추정하여 이에 합당한 객관적 평가를 통해 원인을 감별해야 한다.

**소화기 암과 폐혈전색전증**

암은 폐혈전색전증을 포함하는 정맥혈전색전증의 위험 인자로 잘 알려져 있고, 이는 호흡곤란을 유발하는 것은 물론 생명에 위협을 가할 수 있다[8]. 최근 덴마크 환자들을 대상으로 한 대규모 인구 기반 연구에서 정맥혈전색전증의 1년 누적 발생률은 암 종류에 따라 차이가 있었는데, 췌장암이 소화기 암 중 혈전 발생률이 가장 높았고(7.8%), 담낭암(6.4%), 위암(4.8%), 식도암(4.2%), 소장암(4.1%)의 순서로 혈전 발생률이 높았으며, 대장암과 간암이 가장 낮았다(3.6%). 이전 정맥혈전색전증, 심부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 간 질환, 만성 신장 질환 및 당뇨병은 정맥혈전색전증의 위험을 증가시켰다. 전체 소화기 암환자의 정맥혈전색전증으로 인한 1년 사망률은 33.3%로 매우 치명적이었고, 이 중 췌장암 환자의 사망률은 70.3%로 가장 높았다[9]. 보통 폐혈전색전증은 깊은하지정맥에서 발생한 혈전이 이동하면서 발생하기 때문에 평소 환자의 하지가 많이 붓는 경우 하지깊은정맥혈전증이 있을 가능성을 항상 고려하여야 하며, 갑자기 호흡곤란이 발생한 소화기 암환자에 대하여 전산단층촬영을 시행하여 폐혈전색전증을 진단해야 한다. 폐혈전색전증의 주요 치료 목표는 혈전이 커지거나 새로운 혈전이 생성되는 것을 방지하고, 궁극적으로 혈전이 소실되게 하는 것이다. 적절한 산소공급 및 항응고치료를 곧바로 시행하는 것이 중요한데, 헤파린, 와파린과 같은 항응고제를 사용하거나 dabigatran, rivaroxaban, apixaban 또는 endoxaban과 같은 direct oral anticoagulant을 사용할 수 있다[10,11]. 그 밖에 하대 정맥 필터를 삽입하는 시술이나 드물게 수술로 혈전을 제거하는 경우도 있지만 폐혈전색전증의 치료에 있어서 direct oral anticoagulant과 같은 최신 약제의 안정성과 유효성이 잘 확립되어 있기 때문에 소화기 암환자에게 발생할 수 있는 폐혈전색전증의 가능성을 항상 염두에 두고 적절한 모니터링을 통한 조기 진단과 이에 따른 즉각적인 약물 치료를 시행해야 할 것이다[12,13].

**소화기 암 치료를 위한 항암 요법과 관련된 호흡곤란**

소화기 암 치료를 위한 항암화학요법에 의해서도 호흡곤란이 발생할 수 있는데, 일부 연구에서 췌장암에 널리 사용되는 gemcitabine, nab-paclitaxel에 의한 약제 유발 간질성 폐질환이 약 2-19%가량 발생한 것으로 보고하였고[14,15], 위암, 대장암, 췌장암 등에서 다양하게 사용되는 oxaliplatin에서도 빈도가 낮지만 약제 유발 간질성 폐질환이 보고되고 있다[16-18]. 약제 유발 간질성 폐질환의 기전은 세포 독성 및 면역 작용 기전이 서로 다른 형태의 폐 손상에 독립적으로 또는 조합하여 관여하는 것으로 추정된다[19]. 치료는 약제의 중단으로 대부분 회복되지만, 스테로이드, N-acetylcysteine이나 면역글로블린과 같은 추가적인 치료가 필요한 경우도 있다[18,20]. 소화기 암의 항암요법에 의한 일부 심혈관계 부작용과 이로 인한 호흡곤란에 대한 우려도 있다. FOLFOX (Oxaliplatin + 5-fluorouracil/Leucovorin), CAPEOX (Oxaliplatin + Capecitabin), FOLFIRINOX (Oxaliplatin + Irinotecan + 5-fluorouracil/Leucovorin) 요법에 포함되는 5-fluorouracil에 의한 심장 독성이 드물게 발생할 수 있다. 이에 대한 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만, 일반적으로 혈관 내피 손상 후에 발생하는 혈전, 허혈을 유발하는 대사 증가, 세포 손상을 유발하는 산화 스트레스, 심근 허혈을 유발하는 관상 동맥 경련 및 산소를 전달하는 적혈구의 능력 감소가 그 원인인 것으로 추정할 수 있다[21]. Vascular endothelial growth factor (VEGF)의 전달 경로 또는 VEGF의 수용체의 억제에 관여하여 신생 혈관의 형성 및 성장을 억제하는 bevacizumab, ziv-aflibercept, ramucirumab과 같은 표적 항암제에서도 심혈관사고나 폐혈전색전증과 같은 호흡곤란을 유발하는 치명적 부작용이 드물게 보고되고 있다[22]. 이는 혈관 내피 세포 기능의 파괴와 내피하막(subendothelial membrane)의 노출을 초래하여 응고 캐스케이드를 활성화하고 혈전증을 유발한다[23]. 따라서 이러한 항암제를 투약 받는 소화기 암환자에게는 이러한 약제 부작용을 염두에 두고 호흡곤란에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.

**소화기 암환자의 호흡곤란에 대한 치료**

소화기 암환자의 호흡곤란 치료는 호흡곤란의 기저 원인을 기반으로 개인 맞춤형으로 수행되어야 한다. 소화

기 암환자에게 흉막 삼출, 폐렴, 기도 폐쇄, 빈혈, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 악화, 폐혈전색전증, 간질성 폐질환, 빈혈과 같은 잠재적으로 가역적이고 일반적인 호흡곤란 병인이 있다면 해당하는 원인 질환의 표준적인 치료 원칙에 따라야 한다. 예를 들어 기도의 협착을 유발할만한 기저 질환인 천식, 만성 폐쇄성 폐질환이 있다면 스테로이드, 기관지확장제와 같은 약물 또는 흡입기 치료가 필요하고, 폐렴이 동반되어 있다면 대한 항생제 치료, 동반된 혈색소 저하가 있다면 수혈 등으로 이를 교정하는 것이 증상을 완화시킬 수 있다. 소화기 암 치료를 완료하고 추적 중인 암 생존자라면 폐활량을 비롯한 여러 생리 기능이 저하될 수 있으며, 이러한 경우 호흡 근육의 향상을 통한 폐활량의 증가를 유도하는 운동이 삶의 질 향상에 도움이 될 수 있다[24,25]. 하지만 소화기 암의 악화로 치료가 불가능한 상황에서는 고식적 치료를 고려해야 한다. 고식적 치료에서 가장 우선적으로 고려할 수 있는 것은 산소 공급이다. 산소포화도 90% 이하의 저산소혈증에서 투여되어야 하며, 2-6 L/min의 산소를 전달하는 비강 캐놀라를 가장 먼저 적용해볼 수 있고, 산소 마스크를 적용하여 표준적인 산소 치료를 제공할 수 있다. 이러한 치료에도 저산소혈증이 지속되는 경우에는 고유량 비강 캐놀라를 고려해야 한다[7]. 고유량 비강 캐놀라 산소 요법은 최대 80 L/min의 가열 및 가슴 산소를 전달할 수 있고, 산소 공급 외에도 비인두 세척으로 환기 개선, 삼차 신경 자극, 기도 양압 증가, 호흡 및 흡입 가스 조절에 이점이 있어 암환자에게 적용하였을 때에도 안정성과 유효성을 보여주었다[26]. 그 밖에 비침습적 기계환기는 호기말 양압을 제공하고 호흡 근육을 강화하여 산소 공급과 환기를 개선할 수 있다[27]. 하지만 잠재적인 이점은 피부 손상, 의사소통 둔화, 음식 섭취 불가능과 같은 잠재적 부작용과 비교하여 평가해야 한다. 비약물적 산소 치료에 호전이 없는 경우에는 전신마약성 진통제를 통한 통증 조절, 벤조디아제핀 계열 약물을 통한 항불안치료가 도움이 되기도 한다[28,29]. 흉막 삼출, 복수 등이 동반된 경우는 배액으로 일부 호전될 수 있다[30]. 모든 치료를 하였음에도 반응하지 않고, 예상 수명이 수일 이내일 것으로 추정될 때에는 지속적인 진정제를 사용해볼 수 있다[7].

## CONCLUSION

소화기 암환자는 스스로 호흡곤란의 정도를 평가하는 설문지 형식의 척도들을 활용하여 수시로 증상을 파악해야 하며, 이를 통해 주관적 증상을 파악했다면 객관적 검사를 시행하고 가능한 잠재적 원인들을 감별해야 한다. 소화기 암환자에게 가역적이고 일반적인 호흡곤란 병인이 있다면 해당하는 원인 질환의 표준적인 치료 원칙에 따라야 한다. 소화기 암환자에게는 폐정맥혈전색전증의 빈도가 높는데 암 종류에 따라서 췌장암이 혈전 발생률이 가장 높고, 담낭암, 위암, 식도암, 소장암의 순서였으며, 대장암과 간암이 가장 낮다. 소화기 암의 혈전 발생으로 인한 사망률도 매우 높았기 때문에 이에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다. 소화기 암환자에게 사용되는 일부 항암제의 경우 심혈관 사고, 약제 유발 간질성 폐질환 등도 나타날 수 있으므로 항암제 종류에 따른 부작용을 파악하여 이에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다. 호흡곤란에 대한 고식적 치료는 산소포화도 90% 이하의 저산소혈증에서는 비강 캐놀라, 마스크, 고유량 비강 캐놀라, 비침습적 기계 환기 등의 산소 치료를 제공하고, 비약물적 산소 치료에 호전이 없는 경우에는 전신마약성 진통제를 통한 통증 조절, 벤조디아제핀 계열 약물을 통한 항불안치료를 시행해볼 수 있다.

## FUNDING

None.

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021; 149:778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea.

- Am J Respir Crit Care Med 2012;185:435-452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
3. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:58-69. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007>
  4. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 2011;29:1151-1158. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.7173>
  5. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 years later: past, present, and future developments. *J Pain Symptom Manage* 2017;53:630-643. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.10.370>
  6. Campbell ML, Kero KK, Templin TN. Mild, moderate, and severe intensity cut-points for the Respiratory Distress Observation Scale. *Heart Lung* 2017;46:14-17. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.06.008>
  7. Hui D, Bohlke K, Bao T, et al. Management of dyspnea in advanced cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39:1389-1411. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03465>
  8. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>
  9. Tønnesen J, Pallisgaard J, Rasmussen PV, et al. Risk and timing of venous thromboembolism in patients with gastrointestinal cancer: a nationwide Danish cohort study. *BMJ Open* 2023;13:e062768. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062768>
  10. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-719. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>
  11. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019;30:897-907. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz111>
  12. Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026> Erratum in: *Chest* 2016;150:988. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1442>
  13. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
  14. Takeda T, Sasaki T, Fukuda K, et al. Risk factors for gemcitabine plus nab-paclitaxel-induced interstitial lung disease in pancreatic cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2021;26:543-551. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01827-2>
  15. Irie H, Suzuki R, Takagi T, et al. Interstitial lung disease in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma patients treated with gemcitabine and nab-paclitaxel combination therapy: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:517-523. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03983-3>
  16. Suthar KH, Al Mutar S, Venkatesan R. Oxaliplatin-induced pulmonary toxicity: a rare but serious complication. *Cureus* 2020;12:e7483. <https://doi.org/10.7759/cureus.7483>
  17. Yagüe XH, Soy E, Merino BQ, Puig J, Fabregat MB, Colomer R. Interstitial pneumonitis after oxaliplatin treatment in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2005;7:515-517. <https://doi.org/10.1007/BF02717006>
  18. De Weerd A, Dendooven A, Snoeckx A, Pen J, Lammens M, Jorens PG. Prognosis and treatment of FOLFOX therapy related interstitial pneumonia: a plea for multimodal immune modulating therapy in the respiratory insufficient patient. *BMC Cancer* 2017;17:586. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3576-y>
  19. Pietra GG. Pathologic mechanisms of drug-induced lung disorders. *J Thorac Imaging* 1991;6:1-7. <https://doi.org/10.1097/00005382-199101000-00003>
  20. Shimura T, Fuse N, Yoshino T, et al. Clinical features

- of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010;21:2005-2010. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq061> Erratum in: *Ann Oncol* 2010;21:2297.
21. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:47. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-47>
  22. Van Leeuwen MT, Luu S, Gurney H, et al. Cardiovascular toxicity of targeted therapies for cancer: an overview of systematic reviews. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4:pkaa076. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa076>
  23. Bronte G, Bronte E, Novo G, et al. Conquests and perspectives of cardio-oncology in the field of tumor angiogenesis-targeting tyrosine kinase inhibitor-based therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:253-267. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.986092>
  24. Weyhe D, Obonyo D, Uslar V, Tabriz N. Effects of intensive physiotherapy on Quality of Life (QoL) after pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2022;22:520. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09586-1>
  25. Kim JY, Lee MK, Lee DH, et al. Effects of a 12-week home-based exercise program on quality of life, psychological health, and the level of physical activity in colorectal cancer survivors: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2019;27:2933-2940. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4588-0>
  26. Hui D, Morgado M, Chisholm G, et al. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:463-473. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.10.284>
  27. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013;14:219-227. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70009-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70009-3)
  28. Pinna MÁ, Bruera E, Moralo MJ, Correas MÁ, Vargas RM. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2015;32:298-304. <https://doi.org/10.1177/1049909113513063>
  29. Hardy J, Randall C, Pinkerton E, Flatley C, Gibbons K, Allan S. A randomised, double-blind controlled trial of intranasal midazolam for the palliation of dyspnoea in patients with life-limiting disease. *Support Care Cancer* 2016;24:3069-3076. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3125-2>
  30. Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive AO. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD010529. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010529.pub3>