

Magdalena Knetki-Wróblewska, Dariusz M. Kowalski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Postępowanie w przypadku wystąpienia płucnych działań niepożądanych przy stosowaniu niwolumabu

Management of nivolumab-induced pulmonary toxicity — pneumonitis

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM. Management of nivolumab-induced pulmonary toxicity — pneumonitis. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 35–39. DOI: 10.5603/OCP.2018.0001.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska
 Klinika Nowotworów Płuca
 i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 w Warszawie
 e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Immunopochodne zapalenie płuc jest rzadką, ale potencjalnie zagrażającą życiu toksycznością niwolumabu. Częstość występowania tego powikłania nie przekracza 10%, ale może być wyższa w przypadku stosowania leczenia skojarzonego z innym lekiem immunokompetentnym. W większości przypadków immunopochodne zapalenie płuc jest rozpoznawane w pierwszych tygodniach leczenia niwolumabem. Suchy kaszel i duszność są najczęściej zgłaszanymi objawami. Algorytmy diagnostyczne zalecają badanie metodą tomografii komputerowej celem wykluczenia innych przyczyn zgłaszanych dolegliwości. W przypadkach drugiego lub wyższego stopnia nasilenia zaleca się wykonanie bronchoskopii z BAL. Postępowanie terapeutyczne zależy od stopnia nasilenia objawów — kortykosteroidy i antybiotyki są lekami z wyboru. W ciężkich przypadkach konieczna jest hospitalizacja, niekiedy istnieją wskazania do zastosowania innych leków immunosupresyjnych (infliksymab, mykofenolan mofetylu).

Słowa kluczowe: niwolumab, powikłania płucne

ABSTRACT

Immune-mediated pneumonitis is an uncommon but potentially life-threatening toxicity of nivolumab. The incidence of pneumonitis is < 10%, but may be higher when nivolumab is combined with other agents. In most cases pneumonitis is recognised in the first weeks of treatment. Dry cough and dyspnoea are the most common signs of this adverse event. Diagnostic algorithms recommend radiological investigation with a chest computed tomography scan. In cases of grade 2 or higher pneumonitis, bronchoscopy with BAL is recommended. Management should be conducted according to the clinical symptoms; corticosteroids and antibiotics are the drugs of choice. In severe cases, hospitalisation is necessary and other forms of immunosuppression (infliximab, mycophenolate mofetil) may be considered.

Key words: nivolumab, pulmonary toxicity

Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Wstęp

W ostatnich latach coraz większą rolę w leczeniu onkologicznym odgrywają leki immunokompetentne. Jednym z nich jest niwolumab — ludzkie przeciwciało monoklonalne, z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1, *programmed death receptor 1*) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Udokumentowano istotną korzyść kliniczną z zastosowania

niwolumabu u chorych z rozpoznaniem czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerkowokomórkowego, chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi oraz raka pęcherza moczowego [1].

Stosowanie niwolumabu i innych leków immunokompetentnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od nadmiernej aktywacji układu immunologicznego (irAE, *immune-related adverse events*). Najczęściej obserwowane są zaburzenia układu endokrynnego (zaburzenia czynności tarczycy) i zmiany skórne [2]. U niewielkiego

odsetka chorych stwierdza się powikłania mięszone, w tym powikłania związane z układem oddechowym.

W pracy omówiono zagadnienia związane z toksycznością płucną niwolumabu — dane epidemiologiczne, symptomatologię i zalecenia odnoszące się do diagnostyki i leczenia tego rzadkiego, ale potencjalnie zagrażającego życiu chorych powikłania.

Symptomatologia

U chorych z immunogennym zapaleniem płuc najczęściej obserwuje się suchy kaszel i duszność, niekiedy również wzrost ciepłoty ciała i dolegliwości bólowe ze strony klatki piersiowej. W większości przypadków immunopochodne zapalenie płuc jest rozpoznawane w pierwszych tygodniach leczenia, ale może wystąpić nawet po kilku lub kilkunastu miesiącach od rozpoczęcia leczenia lekiem immunokompetentnym [3, 4]. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia immunokompetentnego do wystąpienia objawów immunopochodnego zapalenia płuc wynosi około 10 tygodni [3].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne przyczyny występujących objawów, w pierwszej kolejności progresję choroby zasadniczej (w przypadku chorych z rozpoznaniem raka płuca lub chorych z rozpoznaniem innego niż rak płuca nowotworu i obecnością zmian o charakterze przerzutowym w mięszu płuc), powikłania infekcyjne oraz inne powikłania zależne od układu immunologicznego.

Najczęstsze objawy ze strony układu oddechowego towarzyszące zapaleniu płuc na tle autoimmunologicznym są następujące:

- duszność;
- kaszel;
- krwioplucie;
- ból w klatce piersiowej.

W tabeli 1 przedstawiono najczęstsze przyczyny występowania objawów ze strony płuc i klatki piersiowej chorych z rozpoznaniem rakiem płuca.

Stopień nasilenia objawów ze strony układu oddechowego może być zmienny. Niekiedy stwierdza się jedynie nieprawidłowości w rutynowo wykonanych badaniach obrazowych dokumentujących skuteczność leczenia immunokompetentnego. W innych przypadkach stan chorych szybko pogarsza się i konieczna jest hospitalizacja na Oddziale Intensywnej Terapii. W tabeli 2 przedstawiono stopnie nasilenia toksyczności według CTCAE (*Common Toxicity Criteria of Adverse Events*).

Częstość występowania

Metaanaliza obejmująca 11 badań II i III fazy i grupę 6004 chorych (w tym 3595 chorych otrzymywało leki immunokompetentne: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab) wskazała niewielki wzrost względnego ryzyka wystąpienia powikłań płucnych u chorych otrzymujących leki immunokompetentne wobec chorych poddanych chemioterapii [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 2,65, $p = 0,06$]. Odrębna analiza chorych leczonych niwolumabem (z tej analizy wyłączono chorych leczonych w badaniu CheckMate 025) wskazała wzrost RR wystąpienia powikłań płucnego w 1. lub 2. stopniu nasilenia (RR 2,99; $p = 0,02$) [7]. W badaniach, na których

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny występowania objawów ze strony płuc i klatki piersiowej chorych z rozpoznaniem rakiem płuca [5]

| Przyczyny internistyczne i onkologiczne | Przyczyny immunologiczne |
|-----------------------------------------|-------------------------------|
| Zapalenie płuc | Immunopochodne zapalenie płuc |
| Progresja zmian nowotworowych w płucach | Zapalenie mięśnia sercowego |
| Zatorowość płucna | Zapalenie osierdzia |
| Naciek ściany klatki piersiowej | Poliradikulopatia |
| Progresja zmian kostnych | |
| Odma | |
| Niedokrwistość | |
| Przedawkowanie opioidów | |

Tabela 2. Stopnie nasilenia toksyczności płucnej według kryteriów CTCAE [6]

| | 1. stopień | 2. stopień | 3. stopień | 4. stopień | 5. stopień |
|--------|--------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|------------|
| Objawy | Zmiany stwierdzone | Objawy kliniczne | Nasilone objawy | Objawy zagrażające | Zgon |
| | w badaniach | Ograniczenie aktywności | kliniczne | życiu | |
| | obrazowych | chorego | Tlenoterapia | | |
| | Bez objawów | Wskazana interwencja | | | |
| | klinicznych | | | | |

Tabela 3. Częstość występowania powikłań płucnych u chorych leczonych niwolumabem w ramach wybranych badań klinicznych III fazy

| Badanie/Autor | Wskazanie | Liczba chorych otrzymujących niwolumab | Powikłania płucne | | | |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|-------|--------------------------|-------|
| | | | W każdym stopniu (%) | | W stopniu ≥ 3 . (%) | |
| Borghaei, 2015 [8] | Niepłaskonabłonkowy rak płuca | 292 | 2 | | 1 | |
| Brahmer, 2015 [9] | Płaskonabłonkowy rak płuca | 131 | 2 | | – | |
| Motzer, 2015 [10] | Rak nerkowokomórkowy | 410 | 4 | | 1 | |
| Ferris, 2016 [11] | Rak głowy i szyi | 240 | 2,1 | | 1 chory | |
| Weber, 2015 [12] | Czerniak | 272 | 2 | | – | |
| Larkin, 2015 [13] | Czerniak* | 630 | N | N + I | N | N + I |
| | | (314 chorych w połączeniu z ipilimumabem) | 4,5 | 10,2 | 0,3 | 0,6 |

*Autorzy podają odsetek chorych, u których obserwowano duszność. N — niwolumab; I — ipilimumab

oparto wyniki cytowanej metaanalizy powikłania płucne związane z zastosowaniem niwolumabu występowały rzadko, u około 3–5% chorych, przy czym w stopniu 3. lub wyższym u mniej niż 1% chorych [7]. Nieco częściej (u ok. 10% chorych) powikłanie to rozpoznawano u chorych leczonych jednocześnie niwolumabem i ipilimumabem [3].

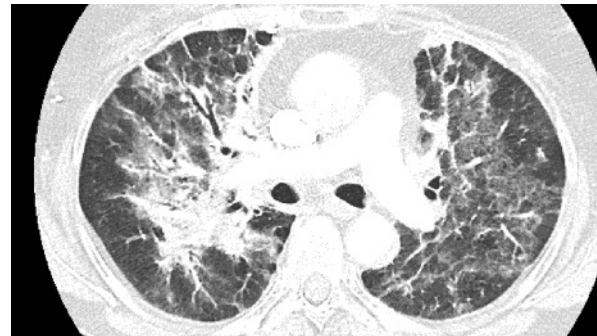
W tabeli 3 przedstawiono dane dotyczące częstości występowania powikłań płucnych u chorych leczonych niwolumabem w badaniach III fazy z losowym doбором chorych.

Czynniki ryzyka wystąpienia immunopochodnego zapalenia płuc

Wśród czynników mogących zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności płucnej po zastosowaniu leków immunokompetentnych wymienia się: rozpoznanie raka płuca, zaawansowany wiek, obecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), palenie papierosów oraz przebycie radioterapii na obszar klatki piersiowej [3, 4]. Należy również zwrócić szczególną uwagę na chorych z sarkopenią, chorych przyjmujących leki antyarytmiczne, β -adrenolityki, antybiotyki (chinolony, β -laktamy) lub leki przeciwdrgawkowe oraz chorych z rodzinnym występowaniem chorób autoimmunologicznych (wymienione czynniki kliniczne zwiększają ryzyko wystąpienia wszystkich powikłań zależnych od działania układu immunologicznego) [5, 14].

Diagnostyka

Rozpoznanie immunopochodnego zapalenia płuc jest rozpoznaniem opartym na wykluczeniu innych przyczyn nieprawidłowości obserwowanych w badaniach



Rycina 1. Obraz radiologiczny immunopochodnego zapalenia płuc w trakcie leczenia niwolumabem. (Materiał własny Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie)

obrazowych i towarzyszących im objawów klinicznych. Podstawowe znaczenie w diagnostyce chorych, u których w czasie leczenia immunokompetentnego wystąpi nasilenie duszności, kaszlu czy dolegliwości bólowych ze strony klatki piersiowej jest badanie tomografii komputerowej (TK) [15, 16]. Pozwala ono na wykluczenie progresji choroby zasadniczej jako przyczyny pogorszenia stanu chorego oraz innych przyczyn duszności (płyn w osierdziu, płyn w opłucnej, zatorowość płucna). Obraz radiologiczny immunopochodnego zapalenia płuc może być zmienny. Opisano kilka typów zmian radiologicznych związanych z lekami immunokompetentnymi (ryc. 1) [16]:

- kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (COP, *cryptogenic organizing pneumonia*);
- zapalenie o typie matowej szyby (GGO, *ground glass opacities*);
- śródmiąższowe zapalenie płuc (*interstitial*);

- zapalenie typu nadwrażliwości (*hypersensitiviti*);
- zapalenie płuc typu nieokreślonego (*pneumonitis not otherwise specified*).

U chorych hospitalizowanych rekomenduje się wykonanie bronchofibroskopii z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym (BAL, *bronchioalveolar lavage*) i przeprowadzenie badań mikrobiologicznych. Ocena powinna obejmować, obok typowych patogenów odpowiedzialnych za procesy zapalne w obrębie dolnych dróg oddechowych, ocenę obecności *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis carini*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i wirusy grypy [17]. Diagnostyka mikrobiologiczna powinna opierać się również na posiewach płwociny i krwi obwodowej.

Badaniem pomocniczym może być biopsja płuca wykonana w czasie bronchofibroskopii. W części przypadków obraz morfologiczny wskazuje na rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych (DAD, *diffuse alveolar damage*), organizujące się zapalenie płuc (OP, *organizing pneumonia*) czy śródmiąższowe zapalenie płuc [16].

Leczenie

Stopień nasilenia objawów ze strony układu oddechowego determinuje wybór metody postępowania u chorych. Wnikliwa obserwacja chorych oraz adekwatne leczenie wdrożone niezwłocznie po wystąpieniu niepokojących objawów pozwala na uzyskanie regresji zmian radiologicznych i poprawę stanu klinicznego u około 90% chorych [16].

W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniach obrazowych przy jednoczesnym braku objawów klinicznych (1. stopień wg CTCAE) rekomenduje się uważną obserwację chorego (kontrola co 72 godz.) i kontynuację leczenia immunokompetentnego [4].

W przypadku chorych, u których obserwowane są miernie nasilone dolegliwości (najczęściej duszność

i kaszel, 2. stopień wg CTCAE) rekomenduje się czasowe wstrzymanie leczenia niwolumabem i wykonanie badania TK. W przypadku potwierdzenia obecności śródmiąższowych zmian zapalnych rekomenduje się wdrożenie leczenia doustnymi glikokortykosteroidami (metylprednizolon 1 mg/kg/dzień). Rekomenduje się ocenę stanu chorego po 72 godzinach leczenia. W przypadku braku uzyskania poprawy klinicznej zaleca się hospitalizację i włączenie glikokortykosteroidów podawanych drogą dożylną oraz trwałe zakończenie leczenia immunokompetentnego. Natomiast w przypadku uzyskania poprawy klinicznej należy stopniowo zredukować dawkę glikokortykosteroidów i zakończyć leczenie po upływie około 4–5 tygodni. Po uzyskaniu całkowitej poprawy klinicznej (i redukcji dawki prednizonu do 10 mg/d.) możliwa jest kontynuacja leczenia niwolumabem [4].

W przypadku chorych z nasilonymi objawami i objawami zagrażającymi życiu (3. i 4. stopień wg CTCAE) konieczna jest hospitalizacja (również na Oddziale Intensywnej Terapii). W leczeniu wykorzystuje się metylprednizolon w dawce 2–4 mg/kg *i.v.* (lub dawkę ekwiwalentną innego glikokortykosteroidu) oraz empiryczną antybiotykoterapię. Antybiotykami pierwszego rzutu w pozaszpitalnym zapaleniu płuc jest amoksylicyna z kwasem klawulanowym [18]. W przypadku braku poprawy stanu chorego po 48 godzinach leczenia glikokortykosteroidami należy rozważyć zastosowanie leków immunosupresyjnych (infliksymab lub mykofenolan mofetylu). Natomiast uzyskanie poprawy klinicznej upoważnia do powolnej redukcji dawki glikokortykosteroidów i zaprzestanie leczenia po upływie minimum 6 tygodni. Wystąpienie immunopochodnego zapalenia płuc w 3. lub 4. stopniu nasilenia jednoznacznie stanowi przeciwwskazanie do kontynuacji leczenia immunokompetentnego.

W tabeli 4 przedstawiono podsumowanie powyższych zaleceń.

Tabela 4. Schemat postępowania u chorych z płucnymi powikłaniami leczenia immunokompetentnego [3]

| 1. stopień | 2. stopień | 3.–4. stopień |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Kontynuacja IMT | WSTRZYMANIE IMT | HOSPITALIZACJA |
| Kontrola stanu chorego co 72 godziny | Tomografia komputerowa | ZAKOŃCZENIE IMT |
| | Metylprednizolon <i>p.o.</i> 1 mg/kg/dzień | Tomografia komputerowa, bronchofibroskopia z BAL |
| | Po ustąpieniu objawów (do stopnia 1.) możliwy powrót do IMT | Metylprednizolon 2–4 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> |
| | Redukcja dawki steroidów po uzyskaniu poprawy klinicznej (przez ≥ 4 tyg.) | Antybiotykoterapia |
| | | Po ustąpieniu objawów (G1) redukcja dawki steroidów (przez ≥ 6 tygodni) |
| | | Brak poprawy po 48 godzinach — infliksymab lub mykofenolan mofetylu |

IMT — immunoterapia; BAL (*bronchioalveolar lavage*) — bronchofibroskopia z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym

Podsumowanie

Immunopochodne zapalenie płuc stanowi rzadkie powikłanie leczenia lekami immunokompetentnymi, w tym również niwolumabem. Szczególnie narażeni na wystąpienie tego powikłania są chorzy z rozpoznaniem raka płuca, chorzy w starszym wieku, chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, palący papierosy lub po przebytej radioterapii na obszar klatki piersiowej. Najczęściej do zapalenia płuc zaleźnego od aktywacji układu immunologicznego dochodzi w pierwszych tygodniach leczenia (mediana czasu wystąpienia tego powikłania to 10 tygodni), ale opisano w piśmiennictwie przypadki chorych, u których immunopochodne zapalenie płuc opisano po ponad 20 miesiącach leczenia immunokompetentnego. Każdy chory, u którego wystąpią nowe objawy ze strony układu oddechowego (szczególnie suchy kaszel oraz duszność) wymaga wnikliwej obserwacji i wykonania badania TK w celu ustalenia przyczyny zgłaszanych dolegliwości. U chorych z miernie nasilonymi objawami rekomenduje się czasowe wstrzymanie leczenia niwolumabem i włączenie glikokortykosteroidów podawanych doustnie. Poprawa stanu klinicznego i regresja zmian w badaniach obrazowych umożliwia powrót do leczenia immunokompetentnego. Brak poprawy nakazuje intensyfikację leczenia w warunkach szpitalnych i stanowi jednoznaczne przeciwwskazanie do dalszego leczenia niwolumabem.

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nivolumab.
2. Hahn A. <http://dx.doi.org/10.1016/j.uroonc.2017>.
3. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 207–213, doi: [10.2147/CMAR.S136818](https://doi.org/10.2147/CMAR.S136818), indexed in Pubmed: [28652812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652812/).
4. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015; 26(12): 2375–2391, doi: [10.1093/annonc/mdv383](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383), indexed in Pubmed: [26371282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371282/).
5. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016; 27(4): 559–574, doi: [10.1093/annonc/mdv623](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv623), indexed in Pubmed: [26715621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715621/).
6. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_Quick-Reference_5x7.pdf.
7. Ciccarese C, Iacovelli R, Bria E, et al. The incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 therapy for solid tumors: a meta-analysis of current studies. *Immunotherapy.* 2017; 9(7): 579–587, doi: [10.2217/imt-2017-0018](https://doi.org/10.2217/imt-2017-0018), indexed in Pubmed: [28595514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595514/).
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
9. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123–135, doi: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627), indexed in Pubmed: [26028407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/).
10. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. CheckMate 025 investigators, CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665), indexed in Pubmed: [26406148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/).
11. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1856–1867, doi: [10.1056/NEJMoa1602252](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252), indexed in Pubmed: [27718784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718784/).
12. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375–384, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8), indexed in Pubmed: [25795410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795410/).
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(1): 23–34, doi: [10.1056/nejmoa1504030](https://doi.org/10.1056/nejmoa1504030).
14. Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, et al. Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *Br J Cancer.* 2017; 117(7): 913–920, doi: [10.1038/bjc.2017.274](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.274), indexed in Pubmed: [28950287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950287/).
15. Sidhu P, Menzies AM, Long G, et al. Radiological manifestations of immune-related adverse effects observed in patients with melanoma undergoing immunotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017; 61(6): 759–766, doi: [10.1111/1754-9485.12653](https://doi.org/10.1111/1754-9485.12653), indexed in Pubmed: [29024572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024572/).
16. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(7): 709–717, doi: [10.1200/JCO.2016.68.2005](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005), indexed in Pubmed: [27646942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646942/).
17. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016; 54: 139–148, doi: [10.1016/j.ejca.2015.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016), indexed in Pubmed: [26765102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765102/).
18. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (ed.). Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. 2016. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf>.