

СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПНЕВМОНИТА У ПАЦИЕНТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ НИВОЛУМАБОМ

Абович Ю.А.^{1,2}, Саржевский В.О.¹, Броннов О.Ю.¹, Колесникова Д.С.¹

Цель исследования. Продемонстрировать течение лекарственного пневмонита после лечения ниволумабом у пациента с метастатическим раком почки. Показать развитие и течение лекарственного пневмонита, а также дифференциальную диагностику по данным компьютерной томографии.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение пациента с раком единственной почки и отдаленным поражением. Проведен анализ серии компьютерных томограмм органов грудной клетки в динамике.

Результаты. В представленном клиническом наблюдении продемонстрированы как новые возможности лечения метастатического рака почки, так и осложнения, связанные с этим лечением. Ретроспективный анализ позволил оценить быстроту обратного развития симптомов на фоне гормональной терапии и судить о наличии лекарственного пневмонита. При КТ отмечено преобладание одностороннего поражения; получены паттерны, соответствующие организуемой пневмонии.

Заключение. Наблюдение подчеркивает важность компьютерной томографии, позволяющей провести дифференциальную диагностику прогрессирования опухолевого процесса, присоединившегося воспаления, а также лекарственно-индуцированного пневмонита. Знание передовых подходов к лечению рака и осведомленность о возникающих осложнениях от новых, внедряемых методов лечения имеет важнейшее значение для клиницистов и рентгенологов.

Ключевые слова: лекарственный пневмонит, ниволумаб, паттерн организуемой пневмонии, КТ, рак почки.

Контактный автор: Абович Ю.А., email: abovich@mail.ru

Для цитирования: Абович Ю.А., Саржевский В.О., Броннов О.Ю., Колесникова Д.С. Случай лекарственного пневмонита у пациента с метастатическим раком почки после окончания лечения ниволумабом. REJR 2020; 10(1):271-278. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-271-278.

Статья получена: 19.02.20

Статья принята: 03.03.20

A CASE OF DRUG PNEUMONITIS IN A PATIENT WITH METASTATIC KIDNEY CANCER AFTER NIVOLUMAB TREATMENT

Abovich Yu.A.^{1,2}, Sarzhevsky V.O.¹, Bronov O.YU.¹, Kolesnikova D.S.¹

Purpose. To demonstrate the course of drug induced pneumonitis after treatment with nivolumab in a patient with kidney cancer and distant metastasis. To show the development and course of nivolumab induced pneumonitis and differential diagnosis using computed tomography.

Materials and methods. A clinical case of a patient with cancer of a single kidney and a distant metastasis is presented. The analysis of follow up chests CTs was made.

Results. The presented clinical case demonstrates both: new treatment options for

1 - ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

г. Москва, Россия.

2 - ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

г. Москва, Россия.

1 - N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center.

2 - N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia.

metastatic kidney cancer and the complications associated with this treatment. A retrospective analysis allowed us to assess the speed of the reverse development of symptoms on the background of hormonal therapy, as a result, the presence of drug induced pneumonitis. Computed tomography revealed a predominance of unilateral lesion; patterns corresponding to organizing pneumonia were identified.

Conclusion. This clinical case emphasizes the importance of computed tomography, which allows differential diagnosis of tumor progression, inflammation, and drug induced pneumonitis. Knowledge of advanced approaches to cancer treatment and awareness of emerging complications from new treatments being introduced is essential for clinicians and radiologists.

Keywords: drug induced pneumonitis, nivolumab, organizing pneumonia pattern, CT, kidney cancer.

Corresponding author: Abovich Yu.A., e-mail: abovich@mail.ru

For citation: Abovich Yu.A., Sarzhevsky V.O., Bronov O.YU., Kolesnikova D.S. A case of drug pneumonitis in a patient with metastatic kidney cancer after nivolumab treatment. *REJR* 2020; 10(1):271-278. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-271-278.

Received: 19.02.20

Accepted: 03.03.20

Появление современных иммунологических подходов в терапии опухолей открыло новые возможности в лечении метастатического рака почки. Селективная лекарственная модуляция иммунного противоопухолевого ответа может эффективно преодолевать резистентность опухоли, в ряде случаев полностью элиминируя клон злокачественных клеток. Ниволумаб – человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1, который играет ключевую роль в противоопухолевом иммунном ответе. Ниволумаб является иммунологическим препаратом, совершившим революцию в лечении метастатического рака почки, значимо увеличив показатели выживаемости пациентов, у которых не оставалось никаких возможностей остановить опухолевую прогрессию. Тем не менее, ниволумаб, также как и другие PD-1-ингибиторы, может вызывать серьезные побочные эффекты, которые в основном связаны с активацией иммунной системы и проявляются в виде синдромов, схожих с аутоиммунными заболеваниями. Наиболее грозным из таких осложнений является пневмонит. Дифференциальная диагностика прогрессирования опухолевого процесса, присоединившегося воспаления, а также лекарственно-индуцированного пневмонита является чрезвычайно актуальной проблемой. Представленный случай демонстрирует яркие проявления патологических изменений в легких спустя 2 месяца после окончания лечения ниволумабом.

Данные истории болезни, клинических, лабораторных и лучевых обследований пациента.

Больной К., 71 год. Состоит под постоян-

ным наблюдением в отделении онкологии. В 2011 году (9 лет назад) у пациента был диагностирован светлоклеточный рак единственной левой почки. Было проведено хирургическое лечение – резекция левой почки. В 2012 году – местный рецидив опухоли, метастатическое поражение нисходящей ободочной кишки. Была проведена резекция левой почки, а также удаление имплантационного метастаза нисходящей ободочной кишки. Прогрессирование онкопроцесса отмечено в марте 2014 г.: выявлены метастазы в забрюшинную клетчатку, имплантационные метастазы по брюшине. С июня 2014 г. – таргетная терапия сунитинибом с полным ответом после 2 курсов. Терапия сунитинибом была продолжена, эффект сохранялся до марта 2016 г. В марте 2016 г отмечено прогрессирование заболевания (метастазы в легких, в проекции резецированной почки, подкожной клетчатке). С марта 2016 г. по ноябрь 2016 г. – таргетная терапия эверолимусом. Эффект лечения – стабилизация, сохранявшаяся до ноября 2016 г. Ноябрь 2016 г. – прогрессирование онкопроцесса (дальнейшее увеличение размеров узловых образований в подкожной клетчатке, в проекции резецированной почки, метастатические очаги в легких). С января 2017 г. по июнь 2017 г. – терапия бевацизумабом с временной стабилизацией. В июне 2017 г. отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса (метастазы в печени, правом надпочечнике, легких). В июле 2017 года начата терапия ниволумабом. Спустя 6 месяцев терапии был достигнут частичный ответ опухоли, а в последующем – полный ответ. Введение ниволумаба продолжалось до мая 2019 года.

В последующем пациент находился под

наблюдением. При контрольных визитах в клинику выполнялись: общий осмотр, анализы крови, КТ грудной клетки, брюшной полости. При первом контрольном визите после окончания иммунотерапии на фоне отсутствия жалоб и изменений со стороны объективного статуса при КТ-исследовании органов грудной клетки были выявлены изменения, представленные на рисунке 1.

С учётом отсутствия жалоб, удовлетворительного состояния пациента, незначительного объема поражения лёгочной ткани, было принято решение об активном наблюдении за больным. Терапия ниволумабом не возобновлялась. Специфического лечения по поводу предполагаемого пневмонита не проводилось.

Состояние оставалось стабильным на протяжении последующих 2 месяцев до июля 2019 года, когда пациент отметил подъем температуры до 38,6 С, нарастающую слабость, быструю утомляемость, периодический сухой кашель. При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное, ЧД 16-18 в 1 мин., перкуторно – легочный звук над всей поверхностью легких. Аускультативно – крепитация на фоне бронхоальвеолярного дыхания в нижних отделах правого легкого от уровня угла лопатки.

В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до $15,9 \times 10^9/\text{л}$, преимущественно за счёт нейтрофилов (63%), эозинофилы – 4,3%, СОЭ (по Вестергрену) – 66 мм/час. При биохимическом скрининге – без особенностей, кроме повышения уровня креатинина и мочевины, определявшихся и в предыдущих исследованиях и связанных с имеющейся почечной недостаточностью (единственная почка, резекция и резекция почки по поводу опухоли). При бактериологическом исследовании мокроты выявлены микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (107); *Streptococcus mitis/oralis* (104). При КТ органов грудной клетки выявлены изменения, представленные на рисунке 2.

С учётом данных клинической картины, анамнеза (предшествующая терапия ниволумабом), данных лабораторных и инструментальных исследований пациенту был выставлен диагноз – пневмонит, индуцированный PD-1 ингибитором, осложненный бактериальной инфекцией. В ближайшие 3 дня после поступления пациенту проводилась пульс-терапия солу-медролом 1000 мг в сутки в/в с дальнейшим переходом на пероральную форму метипреда 120 мг в сутки. Начата также антибактериальная терапия: эртапенем 1 г в сутки, линезолид 1200 мг в сутки (на протяжении двух дней). Спустя 3 дня после начала лечения выполнена деэскалация антибактериальной терапии: оксацилин 2 г х 6 раз в сутки. Проводилась симптоматическая гастропротективная, муколитическая терапия.

На компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной через неделю после начатого лечения, отмечалась положительная динамика в виде выраженного повышения воздушности, уменьшения размеров ранее выявленных зон консолидации с видимой азробронхограммой в правом легком. Воздушность частично солидных участков, расположенных в левом легком также повысилась. Продолжена терапия метипредом 60 мг в сутки.

При компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной через 2 недели после начатого лечения: дальнейшая положительная динамика в виде постепенного восстановления воздушности правого легкого. Продолжена терапия метипредом 56 мг в сутки.

Данные КТ органов грудной клетки, полученные через месяц после начала терапии пневмонита, представлены на рисунке 3.

Обсуждение полученных результатов.

В России среди опухолей мочеполовой системы рак почки занимает второе место после злокачественных новообразований предстательной железы. Наиболее распространенным является светлоклеточный рак почки, который встречается в 70-85% случаев. При наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 10%, средняя продолжительность жизни – 12-15 месяцев [1]. С 2006 года для системной терапии рака почки было зарегистрировано более 10 препаратов, относящихся к группам анти-VEGF (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы ангиогенеза) и ингибиторам сигнального пути mTOR. Но исследования последних лет, в которых изучались препараты из группы ингибиторов контрольных точек (анти-PD-1 и анти-CTLA-4), открыли новые возможности в лечении метастатического рака почки. Ниволумаб – человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1 – был первым препаратом из этой группы, зарегистрированным для терапии метастатического рака почки [2]. Число больных с метастатическим раком почки, у которых были получены длительные противоопухолевые ответы на ниволумабе, растёт с каждым годом. Но, к сожалению, клиницисты и рентгенологи сталкиваются с побочными эффектами, связанными с использованием ингибиторов контрольных точек. И в настоящее время на передний план выходят задачи диагностики и мониторинга этих осложнений, в том числе токсических поражений легких.

В представленном клиническом наблюдении продемонстрированы как новые возможности лечения метастатического рака почки, так и осложнения, связанные с этим лечением. Пациент получал системную лекарственную терапию с июня 2014 г. Было проведено 3 линии указанной терапии (сунитиниб, эверолимус, бе-

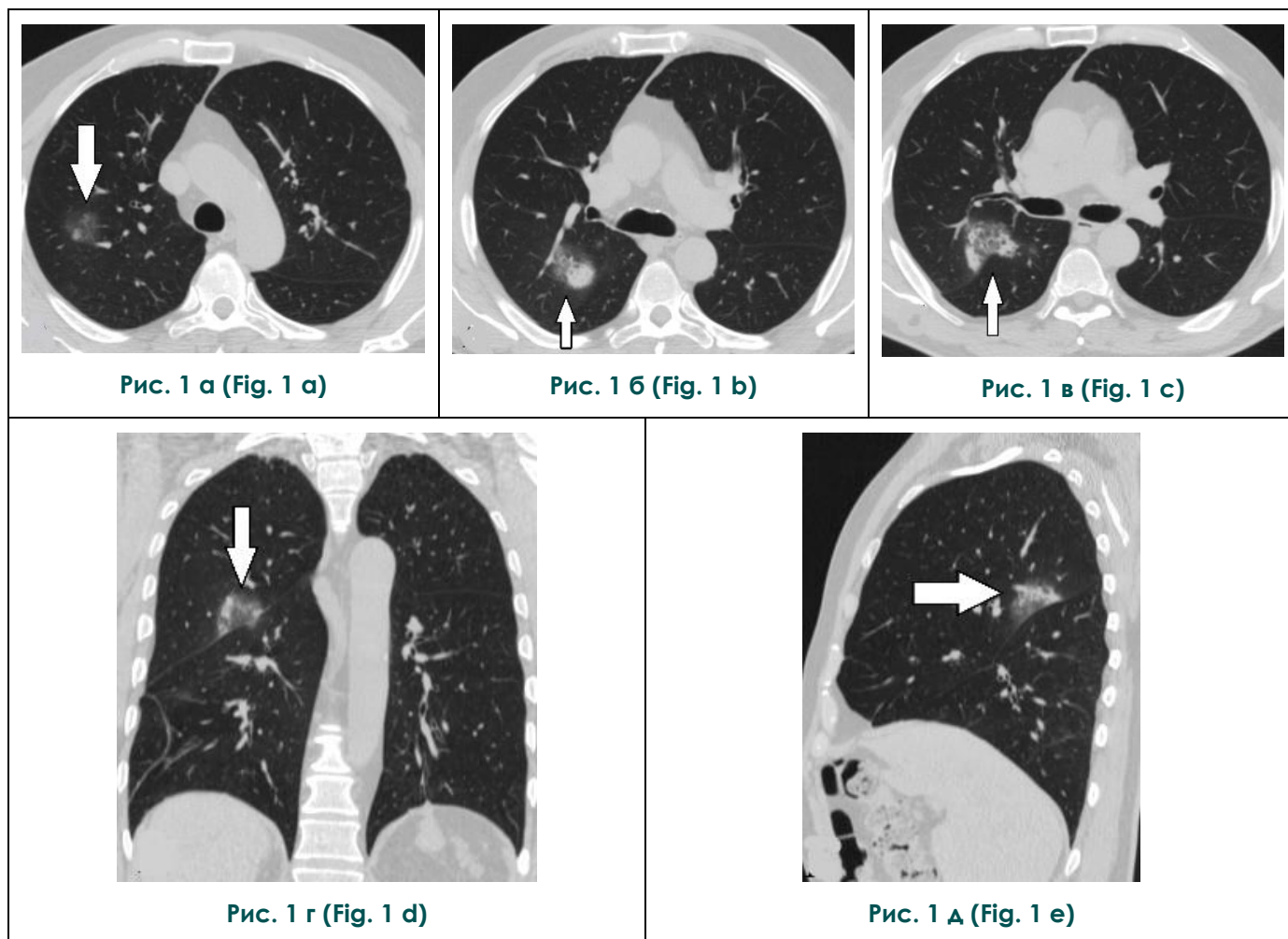


Рис. 1. КТ органов грудной клетки, а - в – аксиальная проекция, г – коронарная проекция, д - сагиттальная проекция.

КТ выполнена через 2 месяца после окончания 37-го курса ниволумабом (профилактическое исследование, пациент жалоб не предъявляет), в задних нижних отделах верхней доли правого легкого определяется округлая зона консолидации с нечеткими контурами (стрелки), в нижних отделах несколько неоднородной структуры, распространяющаяся через междолевую плевру в верхние отделы S6 нижней доли правого легкого и окруженная по периферии зоной матового стекла (стрелки). Кроме этого, в верхней доле справа определяется субсолидная структура, преимущественно плотности матового стекла (стрелки). Метастатический узел в корне правого легкого, выявляемый ранее, в настоящее время не визуализируется.

Заключение: изменения преимущественно в верхней доле правого легкого соответствуют лекарственному пневмониту (форма фокальной лекарственной организирующей пневмонии). При сравнении с данными предыдущего КТ-исследования – метастатический узел в корне правого легкого не определяется.

Fig. 1. Computed tomography of the lungs, a-c axial plane, d - coronal plane, e - sagittal plane

Computed tomography performed 2 months after the 37-th course of treatment with nivolumab (follow up study, no clinical symptoms), in the lower part of the upper lobe (right lung) there is a rounded area of consolidation with fuzzy contours (arrows), extending through the interlobar pleura in the upper part of S6 (right lung), surrounded by the ground glass opacity (arrows). In addition, there is a subsolid structure (mainly, ground glass opacity) in the right upper lobe (arrows). The metastatic nodule near the root of the right lung that was detected on previous CT, no more visualized.

Conclusion: Lesions in the right upper lobe correspond to drug-induced pneumonitis (a form of focal drug organizing pneumonia). Regression

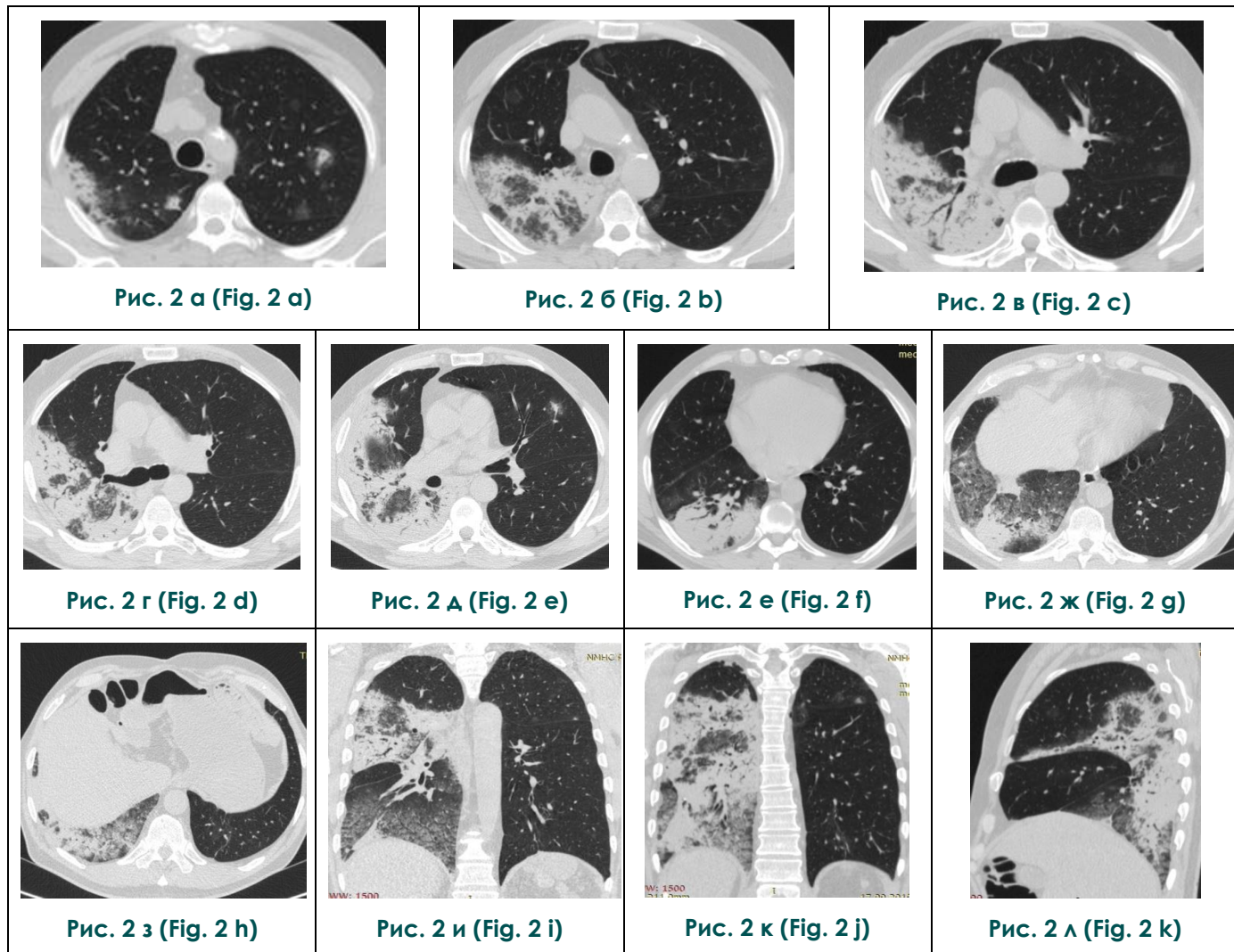


Рис. 2. КТ органов грудной клетки, а - з –аксиальная проекция, и - к – коронарная проекция, л – сагиттальная проекция.

При компьютерной томографии органов грудной клетки без контрастного усиления – воздушность задних отделов верхней доли и нижней доли правого легкого резко снижена. В S2, S6, S9 правого легкого определяются обширные зоны консолидации, местами сливающиеся между собой, неоднородные по структуре, с воздушными просветами бронхов на фоне консолидации и зонами матового стекла по периферии (черные стрелки). В S8 и S10 определяются обширные участки снижения прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла» (белые стрелки). На фоне вышеописанных зон матового стекла отмечается усиление легочного рисунка, главным образом за счет внутридолькового интерстициального компонента. В верхней доле левого легкого отмечаются локальные участки преимущественно смешанного строения (солидный компонент, окруженный зоной матового стекла). Кроме этого, фокальные в большинстве округлые слабоинтенсивные изменения по типу матового стекла определяются и в S3, S4 правого легкого, а также S8 слева.

Заключение: КТ-картина (с учетом клинической картины и данных анамнеза) соответствует выраженным проявлениям лекарственного пневмонита, на этом фоне нельзя исключить присоединение бактериальной инфекции.

Fig. 2. Non-contrast computed tomography of the lungs, a-h axial plane, i-j - coronal plane, k - sagittal plane.

The airspace opacity of the posterior parts of the upper lobe and lower lobe is reduced. In S2, S6, S9 of the right lung, extensive consolidation zones are defined, some of them merging with each other, heterogeneous in structure, with air bronchogram sign and ground glass opacities on the periphery (black arrows). In S8 and S10, extensive areas of ground glass opacity (white arrows) with mainly intra-lobular interstitial component. In the left upper lobe, a solid component surrounded by a zone of ground glass opacity. Focal mostly rounded ground glass opacities are also detected in S3, S4 in the right lung, and S8 in the left lung.

Conclusion: CT data (taking into account the clinical data and symptoms) corresponds to the severe manifestations of drug induced pneumonitis, it is impossible to exclude the addition of a bacterial infection.

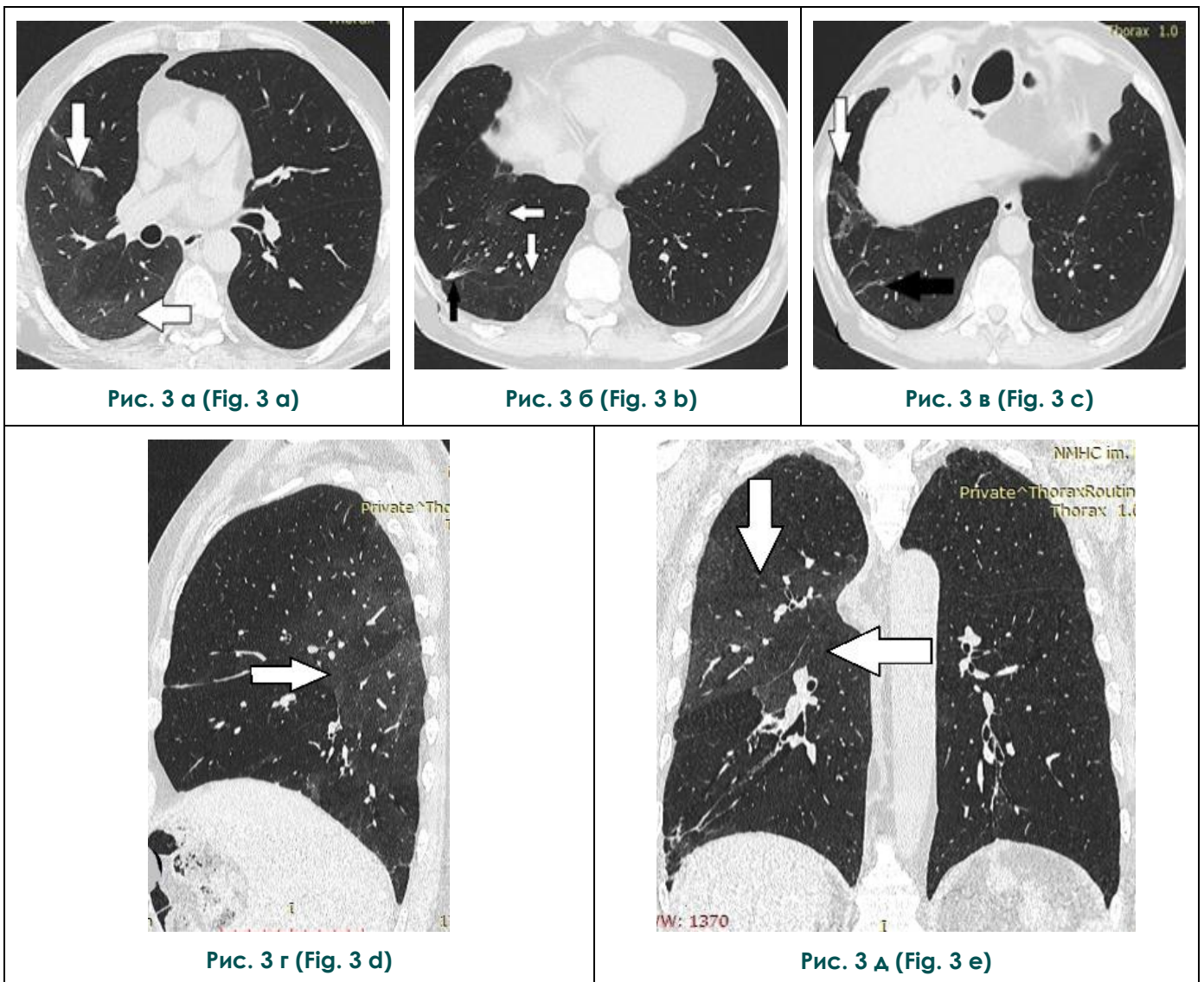


Рис. 3. КТ органов грудной клетки, а - в – аксиальная проекция, г – сагиттальная проекция, д – коронарная проекция.

При КТ органов грудной клетки, выполненной через месяц после гормонального лечения: дальнейшая положительная динамика в виде практического полного восстановления воздушности правого и левого легких. На месте обширных зон консолидации в настоящее время визуализируются малоинтенсивные области матового стекла (белые стрелки). В нижней доле справа – единичные фиброзные, тяжистые изменения (черные стрелки). КТ-данных за прогрессирование опухолевого процесса в легких не выявлено.

Fig. 3. Non-contrast computed tomography of the lungs, a-e axial plane, f-g - coronal plane, h - sagittal plane.

Chest CT performed 1 month after steroid treatment. Near complete restore of normal airspace opacity in the right and left lungs. Small low-intensity round foci of ground glass opacities instead of the large consolidation areas, comparing to the previous CT, is seen (white arrows). Linear fibrosis in the right lower lobe (black arrows). No progression of metastatic disease.

вацизумаб) до июня 2017 года, когда заболевание вновь вышло из-под контроля. С июля 2017 года пациент получил 37 курсов ниволумаба. Лечение сопровождалось длительной ремиссией заболевания, сохраняющейся по настоящее время. Спустя два месяца после окончания лечения ниволумабом на компьютерных томограммах мы выявили бессимптомно протекающее поражение – лекарственный пневмонит, представляющий собой паттерн фокальной организующей пневмонии (рис. 1). Данный паттерн характеризуется округлой зоной консолидации, зачастую неоднородной плотности с центральными и/или периферическими зонами матового стекла. Характерно и то, что данное поражение не ограничивается сегментом, а легко распространяется через плевру на часть соседнего сегмента. Это как раз подтверждает данные исследований, в которых у пациентов, принимающих ниволумаб, наиболее часто был описан паттерн криптогенной организующей пневмонии (КОП). Именно данный тип интерстициальной пневмонии был наиболее распространенным паттерном пневмонита во всех типах опухолей и схемах лечения [4 - 6].

Описание клинических и компьютернотомографических деталей подобных пневмонитов ограничено. В недавних исследованиях [4, 7] было показано, что пневмонит имеет спектр рентгенологических проявлений, включающий все паттерны, описанные в классификациях интерстициальной пневмонии Американского торакального общества (ATS) / Европейского респираторного общества (ERS). При этом отмечалось переменное клиническое течение пневмонита у пациентов. Так, у некоторых пациентов наблюдалось молниеносное клиническое течение с быстро ухудшающимися респираторными симптомами, которые требовали экстренных мероприятий и госпитализации в отделение интенсивной терапии. У этих пациентов при компьютерной томографии органов грудной клетки определялись диффузные области снижения воздушности по типу матового стекла, зоны консолидации, уменьшение объема легких, что скорее всего указывало на паттерн острой интерстициальной пневмонии (AIP)/острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS). У других пациентов было отмечено более легкое клиническое течение и рентгенологическая КТ-картина типичная для неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP): усиленный интерстициальный рисунок, умеренно выраженное матовое стекло с тенденцией к периферическому и базальному распределению. Таких пациентов часто успешно лечили кортикостероидной терапией амбулаторно, и некоторые из них смогли возобновить иммунотерапию без рецидивирующего пневмонита [5].

Обращает на себя внимание тот факт, что легочное поражение в нашем клиническом наблюдении возникло спустя 2 года после начала терапии ниволумабом. Кроме этого, манифестация легочных симптомов наблюдалась уже после полной отмены иммунотерапии ниволумабом (спустя 2 месяца). Мы не встретили подобных случаев в литературных источниках. Выраженная манифестация легочных симптомов с учетом бактериологического посева и быстроты нарастания симптомов была расценена нами как присоединение воспалительного процесса преимущественно в нижней доле правого легкого на фоне прогрессирующего лекарственного пневмонита (рис. 2). Было принято решение о комбинированной терапии, включающей как антибактериальную составляющую, так и гормональное лечение. Преимущественно одностороннее поражение, а также ретроспективный анализ, позволяющий оценить быстроту обратного развития симптомов на фоне гормональной терапии (рис. 3), говорят о наличии паттерна распространенной организующей пневмонии.

Заключение.

В данном клиническом наблюдении представлен уникальный случай лечения таргетными препаратами, а затем иммунотерапией ниволумабом светлоклеточного метастатического рака почки. Пациент получил 37 курсов иммунотерапии, на фоне которых удалось получить длительный противоопухолевый ответ. Описан выраженный лекарственный пневмонит, протекающий по КТ-паттерну организующей пневмонии. Обращает на себя внимание тот факт, что легочное поражение в нашем клиническом наблюдении возникло спустя 2 года после начала терапии ниволумабом и через 2 месяца после полной отмены препарата. Резкая манифестация легочных симптомов с учетом бактериологического посева и быстроты нарастания симптомов была расценена нами как присоединение воспалительного процесса на фоне прогрессирующего лекарственного пневмонита. Гормональная терапия привела к практически полному восстановлению воздушности легочной ткани. Наблюдение подчеркивает важность компьютерной томографии, позволяющей провести дифференциальную диагностику прогрессирующего опухолевого процесса, присоединившегося воспаления, а также лекарственно-индуцированного пневмонита. Знание передовых подходов к лечению рака и осведомленность о возникающих осложнениях от новых внедряемых методов лечения имеет важнейшее значение для клиницистов и рентгенологов.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и

конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред.: В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. 624 с.
2. Матвеев В.Б. Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки. Онкоурология. 2017;13(3):18–26. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26.
3. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Frontera O. Arén, Melichar B., Choueiri T.K., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5; 378(14): 1277–1290. DOI: 10.1056/NEJMoa17121264.
4. Nishino M., Sholl L.M., Hodi F.S., Hatabu H., Ramaiya N.H. Anti-PD-1-Related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N*

References:

1. Oncology. National guidelines. Short edition. Eds.: V.I. Chissova, M.I. Davydov. Moscow, GEOTAR-Media, 2017. 624 p. (in Russian).
2. Matveev V.B. Nivolumab as the new standard of metastatic kidney cancer treatment. *Oncourology.* 2017;13(3):18–26. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26 (in Russian).
3. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Frontera O. Arén, Melichar B., Choueiri T.K., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5; 378(14): 1277–1290. DOI: 10.1056/NEJMoa17121264.
4. Nishino M., Sholl L.M., Hodi F.S., Hatabu H., Ramaiya N.H. Anti-PD-1-Related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N*

Engl J Med 2015;373:288–90.

5. Nishino M., Ramaiya N.H., Awad M.M. et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):6051–6060.
6. Gounant V., Brosseau S., Naltet C. et al. Nivolumab-induced organizing pneumonitis in a patient with lung sarcomatoid carcinoma. *Lung Cancer.* 2016;99:162–165.
7. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. Philippe Camus, M.D. Dijon, France. <https://www.pneumotox.com/drug/view/833/nivolumab> (accessed 11 December 2019).

Engl J Med 2015;373:288–90.

5. Nishino M., Ramaiya N.H., Awad M.M. et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):6051–6060.
6. Gounant V., Brosseau S., Naltet C. et al. Nivolumab-induced organizing pneumonitis in a patient with lung sarcomatoid carcinoma. *Lung Cancer.* 2016;99:162–165.
7. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. Philippe Camus, M.D. Dijon, France. <https://www.pneumotox.com/drug/view/833/nivolumab> (accessed 11 December 2019).