

Reactivación de la Tuberculosis Pulmonar en una Paciente con Cáncer de Orofaringe Tratado con Nivolumab: Informe de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n4.4477>

Reactivation of Pulmonary Tuberculosis in a patient with Oropharyngeal Cancer Treated with Nivolumab: Case Report

Reativação de Tuberculose Pulmonar em uma Paciente com Câncer de Orofaringe Tratada com Nivolumabe: Relato de Caso

Fernanda Navarro Loiola¹; Henrique Zanoni Fernandes²

RESUMEN

Introducción: Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) son una clase de medicamentos que se utilizan cada vez más para tratar el cáncer. Sin embargo, se han asociado con un mayor riesgo de reactivación de la tuberculosis (TBC) en pacientes con infección tuberculosa latente (ILTb). **Informe del caso:** Mujer, 61 años, con cáncer de orofaringe que desarrolló reactivación de tuberculosis pulmonar mientras recibía Nivolumab. Se cree que la reactivación de la tuberculosis en pacientes con ICI se debe a la inhibición de la vía PD-1, que desempeña un papel en el control de la ILTB. La incidencia de reactivación de la tuberculosis en pacientes con ICI es mayor que en la población general. **Conclusión:** El uso cada vez mayor de ICI probablemente conducirá a un aumento en el número de casos de reactivación de la tuberculosis. Se sugiere realizar pruebas de detección sistemática de ILTB en los pacientes que están siendo considerados para recibir tratamiento con ICI, especialmente en países con una alta incidencia de tuberculosis.

Palabras clave: inhibidores de puntos de control inmunológico; tuberculosis pulmonar; tuberculosis latente.

ABSTRACT

Introduction: Immune checkpoint inhibitors (ICI) are a class of drugs that are increasingly used to treat cancer. However, they have been associated with an increased risk of tuberculosis (TB) reactivation in patients with latent TB infection (LTBI). **Case report:** 61-year-old woman with oropharyngeal cancer who developed TB reactivation while receiving Nivolumab. The reactivation of TB in patients receiving ICI is thought to be due to the inhibition of the PD-1 pathway, which plays a role in the control of LTBI. The incidence of TB reactivation in patients receiving ICI is higher than in the general population. **Conclusion:** The increasing use of ICI is likely to lead to an increase in the number of cases of TB reactivation. It is suggested that routine screening for LTBI should be performed in patients who are being considered for treatment with ICI, especially in countries with a high incidence of TB.

Key words: immune checkpoint inhibitors; tuberculosis, pulmonary; latent tuberculosis.

RESUMO

Introdução: Os inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICI) são uma classe de medicamentos cada vez mais utilizados para tratar o câncer. No entanto, eles têm sido associados a um risco aumentado de reativação da tuberculose (TB) em pacientes com infecção tuberculosa latente (ILTb). **Relato do caso:** Mulher, 61 anos, com câncer de orofaringe desenvolveu reativação de TB pulmonar enquanto recebia nivolumabe. Acredita-se que a reativação da TB em pacientes em ICI seja em virtude da inibição da via PD-1 que desempenha um papel no controle da ILTB. A incidência de reativação da TB em pacientes em ICI é maior do que na população geral. **Conclusão:** O uso crescente de ICI provavelmente levará a um aumento no número de casos de reativação da TB. Sugere-se proceder ao rastreamento rotineiro para ILTB nos pacientes que estão sendo considerados para tratamento com ICI, especialmente em países com alta incidência de TB.

Palavras-chave: inibidores de *checkpoint* imunológico; tuberculose pulmonar; tuberculose latente.

^{1,2}Instituto de Oncologia do Vale (IOV). São José dos Campos (SP), Brasil.

¹E-mail: fernloiola@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0003-9369-2295>

²E-mail: henrique.zanoni@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0006-6772-6967>

Dirección para correspondencia: Fernanda Navarro Loiola. Rua Major Antônio Domingues, 472 – Centro. São José dos Campos (SP), Brasil. CEP 12245-750. E-mail: fernloiola@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de punto de control inmune (ICI), anti-PD-1 o PD-L1, son actualmente las principales clases de fármacos utilizados en el tratamiento de neoplasias sólidas y hematológicas. El nivolumab es un inhibidor de PD-1 indicado para el tratamiento de diversos tumores sólidos, como cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, riñón, urotelial y linfomas. El perfil de toxicidad de las ICI es mejor cuando se compara con la quimioterapia citotóxica convencional, aunque se basa en efectos inmunomediados, siendo el más común el hipotiroidismo, y otros menos comunes, como la colitis, la hepatitis, la nefritis y la neumonitis.

Recientemente, se observó un aumento en el número de publicaciones llamando la atención hacia los diagnósticos de tuberculosis (TBC) en la forma de relatos de casos^{1,2}, revisiones sobre el tema³⁻⁶, inclusive sistemática sobre reactivación de TBC en pacientes tratados con ICI⁷.

Aun así, mucho se ha estudiado y planteado hipótesis, pero la reactivación, así como la severidad de la TBC, muy probablemente, está relacionada al papel del PD-1 en el control de la infección tuberculosa latente (ILT), como se sugiere en ensayos preclínicos⁸⁻¹⁰.

La preocupación con la reactivación de la TBC y con el uso cada vez más ampliado de los ICI se viene cuestionando sobre cómo realizar el rastreo de la ILT en esa población, y la publicación de experiencias regionales son ejemplos de esto^{11,12}. El rastreo para el tratamiento temprano de infección latente del *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) es rutinario, por ejemplo, antes del inicio del tratamiento con agentes antifactor de necrosis tumoral (TNF)-alfa en la conducta en psoriasis, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide^{13,14}.

De acuerdo con el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la TBC en 2022, una cuarta parte de la población mundial está infectada por el bacilo de la TBC, siendo la incidencia de la enfermedad mayor en los países en desarrollo. En el Brasil, en 2021, el coeficiente de incidencia fue de 32,0 casos por cada 100 000 habitantes¹⁵. Por causa de esta alta tasa de incidencia (superior a diez casos), es importante identificar la ILT en pacientes oncológicos candidatos para iniciar el tratamiento con fármacos que puedan reactivar la enfermedad.

Con base en el aumento de datos en la literatura sobre la reactivación de la TBC en pacientes tratados con ICI, se relata el caso de una paciente brasileña con neoplasia maligna de orofaringe que fue diagnosticada con TBC durante el tratamiento con nivolumab. Se entiende que los informes de casos en este contexto traerán una comprensión futura de la necesidad del rastreo de ILT antes de iniciar el tratamiento con esa clase de fármacos, especialmente en los países donde la incidencia de TBC es alta.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Pesquisa (CEP) del Instituto de Ciencia y Tecnología de São José dos Campos de la Universidad Estadual Paulista (Unesp) con el número de parecer 6506181 (CAAE: 75367923.0.0000.0077) y cumplió todos los requisitos éticos relacionados con estudios que involucran a seres humanos, necesarios para su buen éxito y resguardo relacionados al sigilo de las informaciones, conforme a lo expuesto en la Resolución n.º 466/12¹⁶ del Consejo Nacional de Salud.

INFORME DEL CASO

Paciente, sexo femenino, 61 años, con diagnóstico de neoplasia maligna de orofaringe confirmada mediante biopsia por escisión del ganglio cervical nivel II con carcinoma espinocelular (CEC) moderadamente diferenciado -p16 positivo. Antecedentes de más de 40 paquetes de cigarrillos anuales consumidos y ausencia de otras comorbilidades relevantes; negaba tratamientos previos o profilaxis para TBC. La estadificación inicial fue sin enfermedad metastática a distancia. La paciente fue sometida a tratamiento curativo con radioterapia y quimiosensibilización con cisplatina.

Un año después del término del tratamiento, la paciente presentó linfadenomegalias mediastinales, evidenciadas en tomografía computarizada (TC); la mayor del hilio pulmonar izquierdo midiendo 2,7x2,0 cm, además de nódulos pulmonares sugerentes de un acometimiento secundario, el mayor en el lóbulo inferior derecho de 2,5x1,6 cm (Figura 1A). Se consideró, entonces, enfermedad recidivada a distancia, y comenzó el tratamiento con carboplatina, fluorouracil y cetuximabe, con enfermedad estable durante seis meses de tratamiento, cuando evolucionó con progresión de la enfermedad pulmonar y ganglionar, iniciándose el tratamiento de segunda línea con paclitaxel. Estas lesiones presentaron respuesta parcial en la segunda línea, durante 15 meses de tratamiento, y volvieron a crecer (Figura 1B).

Debido a la progresión de la enfermedad y a que la paciente se mantenía en un excelente *performance status*, se propuso nivolumab como tercera línea de tratamiento. Las lesiones pulmonares y mediastinales entraron en respuesta casi completa y duradera por cerca de 37 meses (Figura 1C), cuando presentó un nuevo ensanchamiento del ganglio mediastinal perihilar izquierdo único, denominado oligoprogresión. La lesión fue sometida a radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) y se mantuvo el tratamiento con nivolumab, con excelente control local por cuatro meses más. Como toxicidad relacionada a la inmunoterapia, la paciente desarrolló hipotiroidismo controlado con levotiroxina, unos cuatro meses después del inicio del tratamiento.

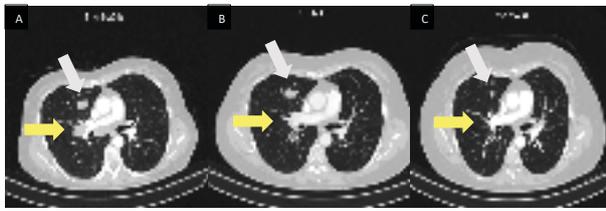


Figura 1. Presencia de nódulo pulmonar en el lóbulo inferior derecho (flecha blanca) y linfadenomegalias hiliares a la derecha (flecha amarilla), momento considerado como el inicio de la enfermedad neoplásica metastásica recidivante (A). Exámenes de imagen antes de iniciar el tratamiento con nivolumab, después de ya haber recibido dos líneas diferentes de quimioterapia con respuesta parcial (B). Imagen de control, después de casi 37 meses de tratamiento con nivolumab, mostrando excelente respuesta pulmonar (C)

Dos meses después del término de la radioterapia, inició una tos productiva y episodios de broncoespasmo, y la TC mostró una imagen de consolidación pulmonar con broncograma aéreo en el lóbulo inferior izquierdo sin plano de clivaje y linfadenomegalias asociadas en el hilio pulmonar del mismo lado (Figura 2A). Recibió tratamiento secuencial con azitromicina y ceftriaxona, aunque, con el agravamiento de los síntomas respiratorios con disnea, adelgazamiento e hiperhidrosis nocturna, fue necesario internar a la paciente para soporte clínico (Figura 2B). Se planteó la hipótesis de TBC activa, confirmada con la búsqueda del bacilo alcohol-ácido resistente (BAAR) en el esputo. Tras el inicio del esquema rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol (RIPE) de tratamiento para TBC, la paciente presentó mejora clínica significativa.

Debido a cuestiones de financiamiento del tratamiento, hasta el último contacto con la paciente –aproximadamente tres meses después del inicio del tratamiento anti-TBC –, la inmunoterapia no se había reiniciado. El control por imagen luego de cuatro meses de tratamiento para la TBC mostró una excelente recuperación de la infección pulmonar, pero ya sugiriendo el crecimiento de metástasis pulmonar (Figura 2C).

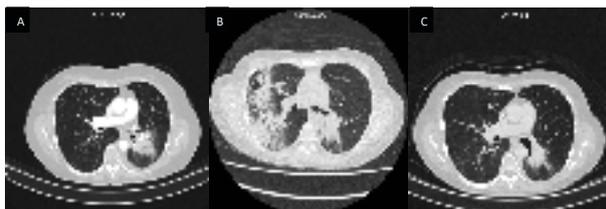


Figura 2. Inicio de los síntomas con tos productiva y broncoespasmo, dos meses después de haber sido sometida a la radioterapia estereotáxica-SBRT en el hilio derecho (A). Imagen de internación hospitalaria tras el empeoramiento clínico con tos productiva, disnea, adelgazamiento e hiperhidrosis nocturna (B). Imagen de control después de cuatro meses de tratamiento anti-TBC (C)

DISCUSIÓN

El diagnóstico de TBC pulmonar en esta paciente durante el tratamiento con nivolumab, sin otros factores

de riesgo para el desarrollo de la infección, condujo a la revisión de la literatura sobre la relación entre el uso de ICI y la reactivación de ILTB. Fueron encontrados varios relatos^{7,17,18} mostrando la preocupación sobre las consecuencias, gravedad y cómo prevenir nuevos casos semejantes en el futuro.

La mayoría de las reactivaciones de TBC en pacientes tratados con ICI parece ser pulmonar, como en el caso en discusión⁷, aunque la mayor parte de los casos tiene el diagnóstico de la reactivación en los tres primeros meses de tratamiento¹⁷. La paciente del presente caso ya se estaba tratando hace casi 40 meses cuando comenzó con los síntomas respiratorios y la hiperhidrosis nocturna. Reaccionó inmediatamente bien al tratamiento anti-TBC, como en la mayoría de pacientes descritos tratados, a pesar de haber relatos de evoluciones rápidas y fulminantes.

Fueron revisados relatos de experiencias de rastreo para ILTB y una serie reciente publicada de 70 pacientes en un servicio dermatooncológico en Alemania¹⁹. Un país con incidencia baja para TBC evaluó el compromiso de rastreo para TBC latente durante el período de dos años, en los pacientes que recibirían tratamiento con inhibidores de punto de control con el siguiente resultado: el 73% de los pacientes fue evaluado y el 9% dio positivo para infección latente.

Liu K *et al.*⁷, en su revisión sistemática con 27 estudios, evidenciaron 35 casos de TBC en pacientes tratados con inhibidores de punto de control, y consiguieron calcular la incidencia estimada de casos de TBC en pacientes sometidos a la terapia con ICI –la incidencia puede llegar a increíbles dos mil casos por cada 100 000 habitantes, 35 veces mayor que en la población general. Sin embargo, los datos obtenidos fueron predominantemente de países con baja incidencia de TBC –considerada baja cuando es inferior a diez casos por cada 100 000 habitantes.

En el Brasil, en 2021, fueron notificados 68 271 casos nuevos de TBC en la población general, mientras que, en países como Francia y Estados Unidos, este número no llega a diez mil en el mismo período¹⁸, lo que lleva a creer en la importancia de la discusión de medidas preventivas contra la reactivación de esta infección en los pacientes que recibirán ICI.

El control inmunológico de la ILTB requiere un equilibrio de células inmunes para inhibir el crecimiento del bacilo, pero, al mismo tiempo, no genera una respuesta inflamatoria intensa hasta el punto de causar daño tisular. La inhibición de la vía PD-1 puede estimular múltiples tipos de células inmunes en el granuloma, resultando en el colapso de esta estructura con pérdida del control de la infección latente^{18,20,21}. Tereza *et al.*⁹, en un modelo tridimensional de cultivo celular de TBC humana, demostraron que el PD-1 regula la respuesta inmune en la TBC, y la inhibición de PD-1 acelera el crecimiento de *M. tuberculosis* mediante la secreción excesiva de TNF- α .

El rastreo de la ILTB y, por consecuencia, la quimioprofilaxis de la TBC, ya están bien establecidos en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de TBC activa, por ejemplo, antes de tratamientos con medicaciones anti-TNF- α ²²⁻²⁴, sea bajo la forma de la prueba tuberculínica (PPD) y más recientemente por la prueba de liberación interferón gama (del inglés, IGRA), debido a las consecuencias potencialmente fatales de la reactivación de la TBC.

En la actualidad, no existe ninguna recomendación práctica para el rastreo o quimioprofilaxis para los pacientes que están siendo considerados para tratamiento con ICI sugerida por las sociedades especializadas. En la literatura actual, solo se halló una recomendación clínica publicada, patrocinada por el departamento de salud chino, que discute las recomendaciones para el diagnóstico y la conducta de infecciones relacionadas al uso de los ICI²⁵. Inclusive, en el levantamiento del estudio de casos de Langan *et al.*¹⁹, los autores detallan que los protocolos de investigación durante el desarrollo de algunos ICI no incluyeron exámenes de rastreo de ILTB en los pacientes que desarrollan TBC activa.

En el Brasil, hace tiempo que se utiliza la prueba PPD. Más recientemente, la prueba IGRA fue puesta a disposición, inclusive, en la red pública para pacientes de alto riesgo de desarrollo de TBC (niños ≥ 2 años < 10 años que tuvieron contacto con casos de TBC activa, pacientes VIH con conteo de linfocitos-CD4 > 350 células/mm³ y personas candidatas para trasplante de células madre)¹³.

También se resalta la importancia de la inclusión de la TBC como diagnóstico diferencial para pacientes que desarrollan cuadro pulmonar en terapia con inhibidores de la PD-1²⁶⁻²⁸, además de la neumonitis inmunomediada –esta última una situación rara–, con frecuencia inferior al 1%, cuyo tratamiento incluye el uso de corticoesteroides, a veces, en altas dosis.

El caso relatado fue también un desafío de conducta, pues todavía no existe un consenso general si la terapia con ICI debería continuarse, temporalmente interrumpida o permanentemente suspendida, en el contexto de infección aguda por *M. tuberculosis* o reactivación¹⁹. De acuerdo con una revisión sistemática, el tiempo para reiniciar la inmunoterapia varió de uno a cuatro meses y no hubo interferencia del tratamiento anti-TBC en la efectividad del tratamiento antineoplásico¹².

CONCLUSIÓN

El número de informes de asociación de la reactivación de la TBC al tratamiento con inhibidores de PD-1 viene aumentando con la globalización del uso de estos medicamentos, por eso, se sugiere, con este caso típico, plantear la discusión sobre la indicación de rutina del rastreo de infección latente, principalmente en los países

de alta incidencia de TBC como el Brasil, previo al tratamiento con medicamentos ICI.

APORTES

Ambos autores contribuyeron en la concepción y/o en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis y/o interpretación de los datos; en la redacción y/o revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

- Kim Y, Lee J, Kim SJ, et al. Development of tuberculosis in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Respr Med.* 2020;161:105853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105853>
- Fujita K, Kim YH, Kanai O, et al. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med.* 2019;146:66-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.021>
- Chan GH, Gwee YX, Low JL, et al. Immune checkpoint inhibition for non-small cell lung cancer in patients with pulmonary tuberculosis or hepatitis B: experience from a single Asian Centre. *Lung Cancer.* 2020;146:145-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.020>
- Zaemes J, Kim C. Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer.* 2020;132:168-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.015>
- Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):239. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0717-7>
- Suliman AM, Bek SA, Elkhatim MS, et al. Tuberculosis following programmed cell death receptor-1 (PD-1) inhibitor in a patient with non-small cell lung cancer. Case report and literature review. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(4):935-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02726-1>
- Tousif S, Singh Y, Prasad DV, et al. T cells from programmed death-1 deficient mice respond poorly to mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS One.* 2011;6(5):e19864. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019864>

8. Barber DL, Sakai S, Kudchadkar RR, et al. Tuberculosis following PD-1 blockade for cancer immunotherapy. *Sci Transl Med.* 2019;11(475):eaat2702. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat2702>
9. Tezera LB, Bielecka MK, Ogongo P, et al. Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF- α . *Elife.* 2020;9:e52668. doi: <https://doi.org/10.7554/elife.52668>
10. Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe.* 2023;4(1):e20. doi: [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00359-7)
11. Van Eeden R, Rapaport BL, Smit T, et al. Tuberculosis infection in a patient treated with nivolumab for non-small cell lung cancer: case report and literature review. *Front Oncol.* 2019;9:659. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00659>
12. Shi J, Li J, Wang Q, et al. The safety and efficacy of immunotherapy with anti-programmed cell death 1 monoclonal antibody for lung cancer complicated with *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(10):3929-42. doi: <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-524>
13. Ministério da Saúde (BR). Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022.
14. Ministério da Saúde (BR). Tuberculose. Boletim Epidemiol [Internet]. 2023 [acesso em 2023 jun 1];Número Especial:1-64. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023/>
15. Liu K, Wang D, Yao C, et al. Increased tuberculosis incidence due to immunotherapy based on PD-1 and PD-L1 blockade: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:727220. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.727220>
16. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13; Seção I:59.
17. Bae S, Kim YJ, Kim MJ, et al. Risk of tuberculosis in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a nationwide observational study. *J Immunother Cancer.* 2021;9(9):e002960. doi: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002960>
18. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *nat rev immunol.* 2012;12(5):352-66. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3211>
19. Langan EA, Graetz V, Allerheiligen J, et al. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: an old disease in a new context. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):e55-e65. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30674-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30674-6)
20. Xu J, Lin X, Liu W, et al. Lung adenocarcinoma with active pulmonary tuberculosis: a case report of successful immunotherapy and systematical review. *Research Square [Preprint].* 2021 [posted 2021 set 28]. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-936584/v1>
21. Ahmed M, Tezera LB, Elkington PT, et al. The paradox of immune checkpoint inhibition re-activating tuberculosis. *Eur Respir J.* 2022;60:2102512. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02512-2021>
22. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):503-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.011>
23. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-76. doi: <https://doi.org/10.1183/2F13993003.01245-2015>
24. Pahal P, Pollard EJ, Sharma S. PPD Skin Test [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. [acesso 2023 dez 12]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556037/>
25. Lu M, Zhang L, Li Y, et al. Recommendation for the diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor related infections. *Thorac Cancer.* 2020;11:805-9. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13313>
26. Bukamur H, Katz H, Alsharedi M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pulmonary toxicity: focus on nivolumab. *South Med J.* 2020;113(11):600-5. doi: <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001166>
27. Hamashima R, Uchino J, Morimoto Y, et al. Association of immune checkpoint inhibitors with respiratory infections: a review. *Cancer Treat Rev.* 2020;90:102109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102109>
28. Cadranel J, Canellas A, Matton L, et al. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190058. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0058-2019>

Recebido em 27/11/2023
Aprovado em 8/1/2024