

**OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT**

Otrzymano/Submitted: 03.02.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 20.06.2021

© Akademia Medycyny

**Włóknienie płuc po bleomycynie - opis przypadku i przegląd literatury*****Bleomycin lung fibrosis - case report and literature review*****Agnieszka Kaczmarska<sup>1</sup>, Urszula Myśliwiec<sup>1</sup>, Joanna Chajec<sup>1</sup>, Michał Borys<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytet Medyczny w Lublinie<sup>2</sup> II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytet Medyczny w Lublinie**Streszczenie**

Bleomycyna jest głównym lekiem stosowanym w chemioterapii nowotworów zarodkowych jądra, jednak powoduje wiele działań niepożądanych m.in. włóknienie płuc. Wczesna diagnoza włóknienia płuc oraz szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania zwiększają szansę na dobre rokowanie dla chorego. Do czynników ryzyka rozwoju toksyczności bleomycyny zalicza się: wiek >45, radioterapię klatki piersiowej, palenie tytoniu, współistniejące choroby płuc i wentylację mechaniczną. Patogeneza i mechanizm włóknienia nie są do końca poznane. Obecnie w leczeniu włóknienia stosuje się wysokie dawki glikokortykosteroidów, ale istnieją doniesienia o zastosowaniu prifenidonu i takrolimusu. Autorzy artykułu chcieli na podstawie opisu przypadku i przeglądu literatury przedstawić patogenezę, czynniki ryzyka i leczenie włóknienia płuc po bleomycynie. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 110-116. doi:10.53139/AIR.20211511*

*Słowa kluczowe: bleomycyna, włóknienie płuc, pneumotoksyczność, rak zarodkowy jądra*

**Abstract**

Bleomycin is the main drug used in chemotherapy of testicular germ cell tumor, however, it causes a number of side effects for instance – lung fibrosis. An early diagnosis of lung fibrosis combined with quick treatment implementation improve patient's survival prognosis. The pathogenesis and mechanism of fibrosis is not fully understood. Currently, high doses of corticosteroids are used to treat fibrosis, but there are reports of the use of prifenidone and tacrolimus. Authors of the article aimed to present pathogenesis, risk factors and treatment of lung fibrosis caused by bleomycin, on the basis of the literature review and case report study. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 110-116. doi:10.53139/AIR.20211511*

*Keywords: bleomycin-induced pneumonitis, testicular germ cell tumor*

**Wstęp**

Bleomycyna należy do grupy antybiotyków cyto-  
statycznych. Działanie przeciwnowotworowe polega  
na uszkodzeniu nici DNA, a przy wysokich stężeniach

leku hamowana jest także synteza komórkowego RNA  
oraz białek [1]. Lek ten, w skojarzeniu z innymi cyto-  
statykami, jest najczęściej stosowany w terapii raka  
jądra, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz  
chłoniaka Hodgkina [2]. Bleomycynę podaje się także

doopłucnowo w przypadku wysięku nowotworowego w jamie opłucnej [3].

Wysoka toksyczność bleomycyny prowadzi do poważnych efektów ubocznych takich jak: śródmiąższowe zapalenie płuc, włóknienie płuc oraz zapalenia błon śluzowych [4]. Toksyczność płuc wywołana przez bleomycynę (*Bleomicin induced pneumonitis*, BIP) wynosi 18% u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina [5], 6,8% do nawet 34% [6] u pacjentów z nowotworem zarodkowym jądra [7]. Do niepożądanych działań bleomycyny zalicza się włóknienie płuc, które prowadzi do szybko postępującej niewydolności oddechowej i zgonu.

Autorzy w niniejszym artykule na podstawie opisu przypadku i przeglądu literatury przedstawiają pato-

genezę, czynniki ryzyka i możliwe leczenie włóknienia płuc po bleomycynie.

## Opis przypadku

35-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z podejrzeniem zapalenia dróg moczowych i szybko postępującą niewydolnością oddechową. Pacjent był leczony z powodu guza zarodkowego jądra, po 4 cyklach bleomycyny. Przebywał w Oddziale Urologii szpitala wojewódzkiego, gdzie był leczony z powodu infekcji układu moczowego. Został przyjęty do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT) szpitala klinicznego z powodu narastających objawów niewydolności oddechowej i braku miejsc respiratorowych w szpitalu,

Tabela I. Badania pacjenta po przyjęciu

Table I. Test results after admitting the patient

BADANIE PRZDMIOTOWE	
Liczba oddechów	40/min
SpO <sub>2</sub>	nie mierzalne
HR	140-150 min
BP	120/70
Stan świadomości	przytomny, kontakt słowny utrudniony
GAZOMETRIA	
pO <sub>2</sub>	23 mmHg
pCO <sub>2</sub>	28 mmHg
CHEMIA KLINICZNA	
Potas	5,14 mmol/l
Wapń	2,07 mmol/l
CRP	338 mg/l
IMMUNOCHEMIA	
Prokalcytonina	3,2 ng/ml
POSIEWY MIKROBIOLOGICZNE	
	ujemne
MORFOLOGIA	
HCT	27,2%
HGB	9,3 g/dl
MCV	95,8 fl
RBC	2,84 M/μl
WBC	34,85 K/μl
PLT	288 K/μl
HEMOSTAZA	
D-dimery	18 113 ng/ml
Fibrynogen	8,3 g/l
BADANIE USG	
	widoczne linie B, przypodstawnie linie C obustronnie ślady płynu

SpO<sub>2</sub> – saturacja krwi tlenem, HR – częstość skurczów serca, BP – ciśnienie tętnicze, pCO<sub>2</sub> – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla, pO<sub>2</sub> – ciśnienie parcjalne tlenu, CRP – białko C-reaktywne, HCT – hematokryt, HGB – hemoglobina, MCV – średnia objętość krwinki, WBC – całkowita liczba krwinek białych, PLT – płytki krwi, Badanie USG – badanie ultrasonograficzne

SpO<sub>2</sub> – Blood oxygen saturation, HR – heart rate, Bp – Blood pressure, CRP – C Reactive Protein HCT – Hematocrit, HGB – Hemoglobin concentration, MCV – Mean Corpuscular Volume, WBC – White Blood Cells, PLT – Platelets, USG – ultrasound

w którym przebywał pacjent. Badania pacjenta przy przyjęciu do OIT widoczne są w Tabeli I.

Poziom D-dimerów był znacząco podwyższony, jednak obraz tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej wykluczył zatorowość płucną. Wywiad i badania obrazowe wskazywały na włóknienie płuc spowodowane bleomycyną. Z powodu postępującej niewydolności oddechowej podjęto decyzję o intubacji (Ketamina, Scolina) i mechanicznej wentylacji płuc w analgesodacji (Fentanyl+Propofol). Początkowe parametry wentylacji w trybie SIMV- PRVC (*Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, Pressure Regulated Volume Control*) PS 12 cm H<sub>2</sub>O (*Pressure Support*), PEEP 6 (Positive End-Expiratory Pressure), FiO<sub>2</sub> 1,0 (*Fraction of Inspired Oxygen*). Stopniowo zmniejszono stężenie tlenu do FiO<sub>2</sub> 0,6. Celem uzyskania lepszej wymiany gazowej i zmniejszenia napięcia mięśniowego włączono wlew rokuronium. Pomimo zwiótnienia ciśnienie w drogach oddechowych wynosiło powyżej 30 cmH<sub>2</sub>O oraz występowała tendencja do kumulacji CO<sub>2</sub>. Układ krążenia niewydolny, wymagał wlewu amin presyjnych pod kontrolą monitorowania hemodynamicznego PICCO (*Pulse Contour Cardiac Output*).

Tabela II. Zastosowane leki

Table II. Treatment

ZASTOSOWANE LEKI	
Meropenem	
Inhibitory Pompy Protonowej (IPP)	
Midazolam	
Insulina	
Ambroksol	
Deksametazon	
Heparyna Drobnocząsteczkowa	
Klarytromycyna (dołączona w drugiej dobie)	

Po konsultacji onkologicznej oznaczono markery nowotworowe raka jądra.

Tabela III. Markery nowotworowe raka jądra

Table III. Testicular cancer tumor markers

MARKERY NOWOTWOROWE RAKA JĄDRA	
Alfa-fetoproteina (AFP)	3,9 IU/ml
Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)	607 IU/l
Gonadotropina kosmówkowa (β-hCG)	0,68 mIU/ml

Stężenie LDH – Dehydrogenazy mleczanowej było podwyższone, co świadczy o obrocie komórek nowotworowych w organizmie i jest charakterystyczne dla nowotworów zarodkowych jądra [8]. The concentration of LDH – lactate dehydrogenase was increased, which indicates the activity of cancer cells in the body and is characteristic of testicular germ cell tumors [8].

W czwartym dniu pobytu pacjenta na oddziale zdecydowano o konieczności wykonania TK klatki piersiowej z powodu pogarszających się parametrów wentylacji mechanicznej. W badaniu stwierdzono progresję zmian śródmiąższowych oraz obecność odmy śródpiersia i prawej jamy opłucnowej. Zlecono konsultację chirurgiczną, skutkującą założeniem drenu 28 F do prawej jamy opłucnowej oraz podłączeniem drenu czynnego, uzyskując istotny przeciek powietrza oraz spadek ciśnienia inflacyjnego. W siódmej dobie pobytu, ze względu na obrzęki obwodowe dołączono torasemid. W kolejnych dniach pobytu wykonano kontrolne RTG płuc i przezklatkowe ultrasonograficzne badanie płuc (PUBP). Badania wykazały cechy odmy opłucnowej u szczytu płuca prawego. W trakcie pobytu z uwagi na dużą retencję CO<sub>2</sub> zmieniano tryb wentylacji na Bi-Vent – ARPV (*Airway pressure release ventilation*) z FiO<sub>2</sub> 0,6 PEEP 6, nie uzyskując zadowalającego efektu, powrót do trybu na SIMV/VC 450ml (*Synchronized intermittent mandatory ventilation /Volume controlled*), PEEP 6, FiO<sub>2</sub> 0,5. Po 11 dniach hospitalizacji pacjent w stanie bardzo ciężkim został przeniesiony do innego szpitala, gdzie po pięciu dniach zmarł.

## Dyskusja

Przedstawiony opis przypadku pokazuje terminalną postać włóknienia płuc w przebiegu terapii bleomycyną. Mimo bardzo niskiej pO<sub>2</sub> w gazometrii pacjent był przytomny, co świadczy o adaptacji pacjenta do niewydolności oddechowej oraz długotrwałym procesie prowadzącym do włóknienia płuc [9]. Pomimo wielu badań patogeniza uszkodzenia płuc wywołanego przez bleomycynę nie jest do końca poznana. Najczęściej obserwuje się śródmiąższowe zapalenie płuc, które prowadzi do włóknienia [4]. Płuca są bardzo dobrze unaczynione i posiadają bogaty układ enzymatyczny, w związku z tym są ważnym miejscem biotransformacji i aktywacji wielu substancji chemicznych [10]. Najprawdopodobniej mechanizm toksyczności bleomycyny oparty jest na śródłonkowym uszkodzeniu układu naczyniowego płuc przez cytokiny i wolne rodniki [4,11]. W wyniku działania cytotoksycznego na komórki nabłonka dróg oddechowych, pęcherzyków płucnych oraz śródłonka naczyń dochodzi do ich bezpośredniego uszkodzenia, uwalniania cytokin i rekrutacji komórek zapalnych. Rozwijający się stan zapalny zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych otaczających pęcherzyki,

co sprawia, że do ich światła przedostaje się bogato-białkowy płyn i liczne leukocyty powodując nacieki śródmiąższowe, zapalenie pęcherzyków oraz obrzęk pęcherzykowy. Pod wpływem wydzielanych czynników wzrostu, szczególnie TGF- $\beta$  i PDGF dochodzi do nagromadzenia w przestrzeni śródmiąższowej płuc fibroblastów i miofibroblastów, które charakteryzują się przedłużonym przeżyciem, podczas gdy komórki nabłonka ulegają nasilonej apoptozie.

Naukowcy ciągle szukają wskaźników laboratoryjnych, które pozwoliłyby na szybszą identyfikację pacjentów u których może rozwinąć się włóknienie. Zbadano poziom markerów GF- $\beta$ 1, GDF-15 i hs-CRP u pacjentów leczonych bleomycyną z powodu przerzutowego raka jądra. Niestety nie zaobserwowano na żadnym etapie terapii zmiany stężeń markerów między pacjentami ze zmianami radiologicznymi i bez nich [12].

Hydrolaza bleomycyny, enzym rozkładający bleomycynę działa we wszystkich tkankach z wyjątkiem płuc i skóry, co może odpowiadać za specyficzną toksyczność leku w tych narządach [13]. Niski poziom w płucach hydrolaz metabolizujących bleomycynę sprzyja kumulacji leku, a następnie uszkodzeniu nabłonka pęcherzyków płucnych (głównie pneumocytów typu I) oraz komórek śródbłonka naczyń. W wyniku czego dochodzi do reakcji zapalnej i rozwoju włóknienia płuc, które zwykle przebiega podostro w ciągu 1-6 miesięcy, ale może rozwinąć się też po dłuższym czasie lub przebiegać ostro [11]. Badania eksperymentalne udowodniły także, że aktywność trzech enzymów: cytolozowej dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy i peroksydazy glutationowej odgrywają kluczową rolę w detoksykacji metabolitów bleomycyny i zapobieganiu rozwojowi zwłóknienia płuc [14]. Okazuje się, że czynniki genetyczne mogą zwiększać podatność na rozwój włóknienia [15,16]. Udowodniono, że aktywność i ekspresja dejodynazy jodotyroninowej 2, enzymu, który aktywuje hormony tarczycy była wyższa u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc i korelowała z ciężkością choroby. Ponadto w badaniach eksperymentalnych na myszach dostarczanie hormonów tarczycy zwiększyło przeżycie, a nawet spowodowało ustąpienie zwłóknienia [17].

Brak badań ilu dokładnie pacjentów dotyczy problem włóknienia płuc po terapii bleomycyną. Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, że wśród pacjentów po 3 cyklach bleomycyny wskaźniki dowolnego stopnia toksyczności płucnej wahają się

między 5-16%, a wskaźniki śmiertelnej toksyczności płucnej od 0-1% [18]. Istnieje liniowa zależność między dawką bleomycyny a występowaniem śródmiąższowego zapalenia płuc wywołanego bleomycyną. Przy dawkach bleomycyny <300 mg zapadalność na zapalenie płuc wynosi 3-5%, podczas gdy przy dawkach >500 mg zapadalność wynosi 20% [19], jednak tak wysokie dawki są rzadko stosowane w praktyce klinicznej ze względu na stosowanie bleomycyny jako jeden ze składników w chemioterapii skojarzonej [20]. Ciężko jednak ustalić prawdziwą częstość występowania reakcji niepożądanych dotyczących płuc, ponieważ terapia bleomycyną jest często przerywana ze względu na objawy niewydolności oddechowej.

Istnieją grupy pacjentów, których bardziej dotyczy problem włóknienia. W szczególności pacjenci z niewydolnością nerek, ponieważ 2/3 podawanej dawki bleomycyny wydalane jest z moczem w niezmięnionej postaci. Warto również zwrócić uwagę na problem pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej. Narażenie na długotrwałe działanie bardzo wysokich stężeń tlenu jest znaną przyczyną uszkodzenia płuc, natomiast po podaniu bleomycyny uszkodzenie płuc może nastąpić przy stężeniach tlenu niższych niż zwykle uznawane są za bezpieczne. Połączenie wysokiego poziomu tlenu z bleomycyną, która działa na zasadzie indukcji wolnych rodników zwiększa ryzyko uszkodzenia tkanki. Jednak nie wszystkie dane dotyczące wpływu wdychanego tlenu na uszkodzenie płuc bleomycyną są zgodne. W przeglądzie 316 pacjentów, którzy przeszli wcześniej chemioterapię bleomycyną i byli poddani operacji chirurgicznej trwającą co najmniej godzinę, ARDS rozwinęło się jedynie u siedmiu [21].

W Japonii oraz innych krajach azjatyckich, w związku ze stosowaniem bleomycyny zaobserwowano różnicę w częstości uszkodzeń płuc i inny przebieg kliniczny oraz wysoką śmiertelność. Wykazano, iż ryzyko powikłań płucnych po bleomycynie wynosi w Japonii około 0,66%, w porównaniu do 0,01% w populacji ogólnoswiatowej [22]. Podobnie w Indiach, częstość występowania toksyczności płucnej i śmiertelności wywołanej bleomycyną była znacznie wyższa w porównaniu z badaniami zachodnimi. Mechanizmy patogenetyczne są więc uwarunkowane pochodzeniem i środowiskiem życia [23,24]. Przebadano 835 pacjentów leczonych z powodu nowotworów zarodkowych schematami zawierającymi bleomycynę. Wiek powyżej 40 lat był związany z 2,3 krotnie wyższym ryzykiem powikłań płucnych [15]. Wykonywanie regularnie

testów czynnościowych płuc (spirometrii, zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla – DLCO), zdjęć RTG oraz tomografii klatki piersiowej umożliwia wczesne zdiagnozowanie pneumotoksyczności. Zwraca się uwagę na przewagę tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) nad RTG. W jednym z badań u chorych z polekowym uszkodzeniem płuc stwierdzono zmiany w TKWR w 100% przypadków, a w RTG jedynie u 74% pacjentów [25].

Tabela IV. Czynniki ryzyka

Table IV. Risk factors

CZYNNIKI RYZYKA
Wysoka dawka bleomycyny
Wiek > 40 lat
Płeć męska
Palenie tytoniu
Radioterapia klatki piersiowej
Niewydolność nerek
Wentylacja mechaniczna

Z drugiej strony nie ma jednoznacznych dowodów co do użyteczności badań przesiewowych w celu szybkiego wykrycia pneumotoksyczności. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zalecają comiesięczne monitorowanie DLCO i zaprzestanie stosowanie leku, gdy DLCO spadnie poniżej 30% wartości przed leczeniem, jak również wykonywanie zdjęć RTG klatki piersiowej co 1-2 tygodnie. W badaniu z randomizacją stwierdzono, że zmiany testów czynnościowych w tym DLCO podczas terapii bleomycyną były słabo skorelowane ze zwiększoną toksycznością i tylko pod koniec leczenia, co kwestionuje kliniczne znaczenie testów w ocenie potencjalnej toksyczności płucnej [26]. Ostatecznie producent leku zaleca kontynuację badań do 8 tygodni po zakończeniu terapii, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka w wywiadzie. Popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe i biopsja płuca mogą być także pomocne w diagnostyce [27]. Wystąpienie wyjaśnionego kaszlu, duszność, trzeszczenia u podstawy płuc lub rozsiane zmiany siateczkowate w obrazie RTG klatki piersiowej jest wskazaniem do natychmiastowego przerwania terapii bleomycyną.

W przypadku objawów toksyczności płucnej należy natychmiast przerwać leczenie bleomycyną. Główną grupą leków stosowanych w terapii włóknienia płuc wywołanego bleomycyną są glikokortykosteroidy, mimo braku dowodów naukowych, co do skuteczności. Rozsądnym wyborem jest rozpoczęcie leczenia

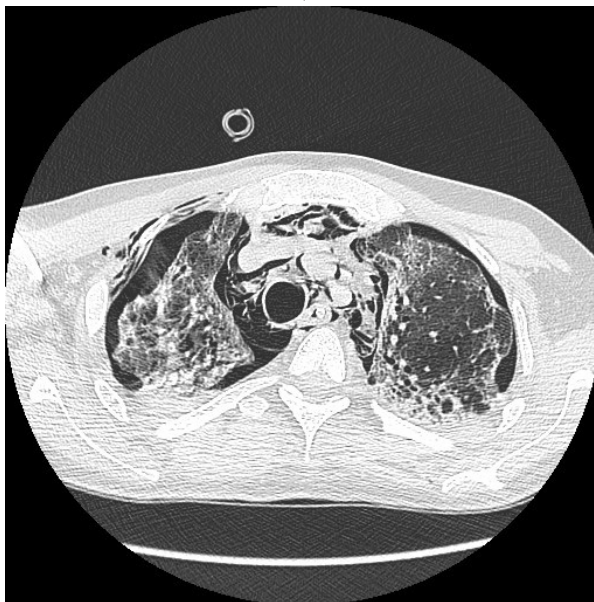
prednizonem od 0,75 do 1 mg/kg dziennie, do maksymalnie 100 mg/dzień, przez pierwsze cztery do sześciu tygodni. Istnieją także doniesienia o pozytywnym działaniu Pirfenidonu [28], który stosuje się w leczeniu samoistnego włóknienia płuc [29]. Prifenidon hamuje aktywność czynników wzrostu (np. TGF- $\beta$ ) i cytokin prozapalnych biorących udział w patogenezie włóknienia [30]. Innowacyjną terapię zastosowali lekarze u pacjenta z uszkodzeniem płuc wywołanym przez bleomycynę opornym na steroidy. Podano pacjentowi takrolimus – silny lek immunosupresyjny – stosowany powszechnie w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu lub miejscowo w atopowym zapaleniu skóry. Kaszel i duszność natychmiast ustąpiły, a zmiany w TK klatki piersiowej zaczęły się zmniejszać [31].

## Podsumowanie



Rycina 1. W RTG rozsiane zmiany zapalne  
Figure 1. Diffuse inflammatory changes on X-ray

U każdego pacjenta leczonego bleomycyną należy monitorować funkcję płuc oraz systematycznie wykonywać badania obrazowe. Powikłania takie jak śródmiąższowe zapalenie płuc i włóknienie płuc mogą prowadzić do ostrej niewydolności oddechowej i dotyczą każdej grupy wiekowej. Rozpoznanie toksyczności



Rycina 2. Obustronne zaciemnienie miąższu płucnego o charakterze mlecznej szyby. Widoczne także zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli z pociągania i skupiska torbielowatych przestrzeni powietrznych dających obraz plastra miodu, zgrubienia opłucnej. Wyniki badania wskazywały na postępującą z włóknienie z dużą progresją w porównaniu z badaniem wykonanym miesiąc wcześniej.

Figure 2. Bilateral shading of the pulmonary parenchyma in the form of ground glass opacity. Also visible are reticular lesions, bronchiectasis from pulling and clusters of cystic air spaces giving an image of a honeycomb, pleural thickening. The results of the study showed progressive fibrosis with a large progression compared to the study performed a month earlier.

płucnej wywołanej bleomycyną zwykle opiera się na stanie klinicznym pacjenta i badaniach obrazowych. Jeśli zaobserwujemy niepokojące objawy, należy natychmiast przerwać leczenie bleomycyną. Zaleca się także podawanie wysokich dawek glikokortykosteroidów. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem prifenidonu i leków immunosupresyjnych, co daje nadzieję na skuteczniejsze leczenie włóknienia płuc.

Konflikt interesów /Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji/Correspondence address

✉ Michał Borys

II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Staszica 16 (SPSK Nr 1); 20-081 Lublin

☎ (+48 81) 532 27 13

✉ michalborys1@gmail.com

## Piśmiennictwo/References

1. Hecht SM. Bleomycin: new perspectives on the mechanism of action. *J Nat Prod.* 2000 Jan;63(1):158-68.
2. Sikic, Branimir Ivan, Marcel Rozenzweig, and Stephen K. Carter, eds. *Bleomycin chemotherapy.* Elsevier, 2016;1:3-33.
3. Sartori S, Tassinari D, Ceccotti P, Tombesi P, Nielsen I, Trevisani L, Abbasciano V. Prospective randomized trial of intrapleural bleomycin versus interferon alfa-2b via ultrasound-guided small-bore chest tube in the palliative treatment of malignant pleural effusions. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1228-33.
4. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest.* 2001;120(2):617-624.

5. William G. Martin, Kay M. Ristow et al. Bleomycin Pulmonary Toxicity Has a Negative Impact on the Outcome of Patients With Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005 23:30,7614-20.
6. Kwan EM, Beck S, Amir E et al. Impact of Granulocyte-colony Stimulating Factor on Bleomycin-induced Pneumonitis in Chemotherapy-treated Germ Cell Tumors. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Sep 4;S1558-7673(17):30267-7.
7. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):91-6.
8. Hu M, Guan H, Lau CC, et al. An update on the clinical diagnostic value of  $\beta$ -hCG and  $\alpha$ FP for intracranial germ cell tumors. *Eur J Med Res*. 2016;21:10.
9. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Nov;47:3s-14s.
10. van den Berg MP, Meurs H, Gosens R. Targeting arginase and nitric oxide metabolism in chronic airway diseases and their co-morbidities. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Jun;40:126-133.
11. Bartoszuk I, Lewandowska K. Pulmonary adverse reactions related to drugs, oxygen therapy and irradiation – prevalence, pathogenesis, diagnosis. *Post N Med* 2016;XXIX(1):37-43.
12. den Hollander MW, Westerink ND, Lubberts S, et al. Bleomycin-Induced Pulmonary Changes on Restaging Computed Tomography Scans in Two Thirds of Testicular Cancer Patients Show No Correlation With Fibrosis Markers. *Oncologist*. 2016;21(8):995-1001.
13. Sikic BI. Biochemical and cellular determinants of bleomycin cytotoxicity. *Cancer Surv*. 1986;5(1):81-91.
14. Fantone JC, Phan SH. Oxygen metabolite detoxifying enzyme levels in bleomycin-induced fibrotic lungs. *Free Radic Biol Med*. 1988;4(6):399-402.
15. Thannickal VJ. Mechanistic links between aging and lung fibrosis. *Biogerontology*. 2013;14:609-15.
16. Mora AL, Bueno M, Rojas M. Mitochondria in the spotlight of aging and idiopathic pulmonary fibrosis.
17. Yu G, Tzouveleakis A, Wang R, et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function. *Nat Med*. 2018;24(1):39-49.
18. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1629-40
19. Collis CH. Lung damage of cytotoxic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980;4:17-27
20. Cafferty FH, White JD, Shamash J, Hennig I, Stenning SP, Huddart RA; TE23 Trial Management Group and Collaborators. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine and cisplatin/bleomycin, etoposide and cisplatin) and standard bleomycin, etoposide and cisplatin in poor prognosis germ cell tumours: A randomised phase II trial (ISRCTN53643604). *Eur J Cancer*. 2020 Mar;127:139-149.
21. Aakre BM, Efem RI, Wilson GA, Kor DJ, Eisenach JH. Postoperative acute respiratory distress syndrome in patients with previous exposure to bleomycin. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):181-9.
22. Vaidya PJ, Sandeep HS, Singh T, Susheel Kumar SK, Bhargava R, Ramakrishnan G, Chhajed PN. Combined prednisolone and pirfenidone in bleomycin-induced lung disease. *J Cancer Res Ther*. 2016 Jul-Sep;12(3):1198-202.
23. Udupa CBK, Koteswar P, Udupa KS. Bleomycin in Hodgkin's Lymphoma - A Boon or a Bane? - A Retrospective Study of Bleomycin Pulmonary Toxicity in Hodgkin's Lymphoma. *Indian J Palliat Care*. 2019;25(4):523-6.
24. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995;21:33-64.
25. Schwaiblmair M, Werner B, Haeckel T et al.: Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Resp Med J* 2012;6:63-74.
26. Shamash J, Sarker SJ, Huddart R, Harland S, Joffe JK, Mazhar D i wsp. A randomized phase III study of 72h infusional versus bolus bleomycin in BEP (bleomycin, etoposide and cisplatin) chemotherapy to treat IGCCCG good prognosis metastatic germ cell tumours (TE-3). *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1333-8.
27. Flieder DB, Travis WD. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 2004 Mar;25(1):37-45.
28. Azuma A, Kudoh S. High prevalence of Drug-induced Pneumonia In Ja- pan. *JMAJ* 2007;50(5): 05-11.
29. Piotrowski WJ, Bistry I, Bialas AJ, Boros PW, Grzanka P, Jassem E i wsp. Guidelines of the Polish Respiratory Society for diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Respir Med*. 2020;88(1):41-93.
30. Wojciech J, Piotrowski. Pirfenidon — skuteczny lek w leczeniu samoistnego włóknienia płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2016 supl,I:A41–A50.
31. Ro S, Imai R, Tamura T. Efficacy of Tacrolimus for Bleomycin-induced Lung Injury. *QJM*. 2020 Apr 6.