

MANEJO DE TOXICIDADES POR INMUNOTERAPIAS

Diego M. Prost, Gabriela Cinat

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Buenos Aires, Argentina, Argentina

Dirección postal: Diego M. Prost, Departamento de Clínica Oncológica, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Av. San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina
e-mail: dieprost@gmail.com

Resumen

La inmunoterapia vino para quedarse. Partiendo desde el melanoma, fue ganando terreno en tratamiento de otros tumores más prevalentes, razón por la cual actualmente es ineludible para el personal de la salud involucrado en el cuidado de pacientes oncológicos, conocer el manejo de los eventos adversos asociados a las drogas empleadas.

Palabras clave: eventos adversos, toxicidad, inmunoterapia, PD-1, CTLA-4, hipofisitis

Abstract

Immunotherapy is here to stay. Moving from melanoma to the most prevalent tumors, in just a few years it becomes one of the first choices for the medical oncologist. It is for this reason that all the health care staff should be aware of the management of the adverse effects of the drugs involved.

Key words: adverse events, toxicity, immunotherapy, PD-1, CTLA-4, hypophysitis

Introducción

En los últimos cinco años los tratamientos inmunológicos se establecieron como una modalidad más dentro de los recursos terapéuticos del oncólogo, pero la idea de utilizar al sistema inmunológico del paciente para combatir el cáncer no es del todo novedosa. Tratamientos como la interleuquina-2 y el interferón alfa-2 han sido herramientas de relativa eficacia frente al

carcinoma de riñón y el melanoma desde hace ya varias décadas. Sin embargo, la toxicidad asociada y la dificultad para su implementación restringió su uso a un pequeño porcentaje de pacientes muy seleccionados, tratados en centros especializados.

A la fecha, dos puntos de control del sistema inmunológico han sido desafiados con éxito clínico. El primero en ser estudiado fue el receptor linfocitario CTLA-4. Simplificando la explicación sobre los mecanismos de acción, podemos decir que el linfocito requiere dos etapas para su activación. Inicialmente, la célula presentadora de antígenos en el ganglio linfático degrada los mismos, los expone y los presenta a un linfocito que cuenta con un receptor afín a ese antígeno. Para que esto ocurra exitosamente, deben estar presentes e interactuar dos moléculas coestimuladoras, el B7 por parte de la célula presentadora de antígenos y el CD28 por parte del linfocito. De esta manera se produce la activación y proliferación de linfocitos específicos para ese antígeno, siendo fisiológicamente necesario que esta proliferación no se perpetúe en el tiempo. Para ello, el linfocito expresa una molécula llamada CTLA-4 que tiene mayor afinidad por B7 y compite por su sitio de unión, desplazando a CD28. De esta unión receptor-ligando resulta la finalización de la respuesta inmunológica iniciada, siendo el freno fisiológico de la activación linfocitaria. El anticuerpo monoclonal humanizado ipilimumab¹ prolonga, mediante el bloqueo del CTLA-4, la respuesta inmunológica iniciada. Un estudio aleatorizado fue el primero en demostrar efecto positivo del ipilimumab en la supervivencia de pacientes portadores de melanoma avanzado, previamente tratados en forma sistémica². El segundo punto de control inmunológico, para el cual se desarrollaron drogas eficaces, fue el receptor PD-1. Una vez activado, el linfocito citotóxico llega al microambiente tumoral y expresa el PD-1. Los

ligandos que frenan la respuesta inmunológica son PDL-1 y PDL-2, los cuales son producidos, además de por algunas células normales que se encuentran en el microambiente tumoral, por las propias células cancerosas, induciendo su apoptosis. Los anticuerpos monoclonales nivolumab³ y pembrolizumab⁴, diseñados para bloquear el receptor PD-1 y evitar que el ligando se una al receptor, ya se encuentran aprobados en nuestro país para el tratamiento del melanoma avanzado, carcinomas de pulmón de células no pequeñas, entre otros tumores.

Tanto la eficacia como la toxicidad de estos anticuerpos monoclonales se deben a su mecanismo de acción, es decir, a la estimulación del sistema inmunológico. Si bien el efecto deseado es que esto suceda contra los antígenos tumorales, puede ocurrir que reaccione contra antígenos propios normales, generando autoinmunidad. Uno de los principales desafíos asociados a estas medicaciones es que tanto los oncólogos como otros profesionales de la salud y los propios pacientes entiendan que estas toxicidades se producen, aparecen y se tratan en forma diferente a aquellas asociadas a quimioterapia u otros tratamientos oncológicos. El manejo de las mismas requiere de un equipo de trabajo multidisciplinario apropiadamente informado.

Recomendaciones generales

Muchas publicaciones detallan los distintos eventos adversos (EA) inmuno-relacionados y las guías de manejo de los mismos, las cuales, sumamente útiles, son un instrumento que es conveniente tener a mano. No pretendemos aquí hacer una descripción detallada y tediosa del cuadro clínico y manejo de los eventos más frecuentes, solamente queremos compartir algunos conceptos que pueden resultar prácticos en el día a día. Remitimos al lector interesado en profundizar el tema a las citas bibliográficas. Tanto la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) como el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) están trabajando en forma multidisciplinaria para elaborar guías de manejo de estos EA y estarán disponibles en el transcurso de este año.

La mayoría de los EA inmuno-relacionados asociados a estas medicaciones, cuando son utilizadas como monodroga, suelen ser leves y manejables, pero ocasionalmente pueden ser serios y poner en riesgo la vida si no son identificados y tratados a tiempo. Entre los EA informados los que solemos tener más presentes son *rash* cutáneo,

diarrea, hepatitis, alteraciones de la función tiroidea, hipofisaria y/o adrenal, neumonitis, nefritis y trastornos neurológicos, aunque anecdóticamente, podríamos también encontrar cualquier otro tipo de cuadro autoinmune.

La educación del paciente también es fundamental: no sólo es menester mencionar los eventos que puedan suceder sino, en nuestra experiencia, consideramos muy útil explicar cómo actúan estos fármacos. Les informamos que estos tratamientos ejercen sus efectos (tanto en cuanto a eficacia como a toxicidad) a través de un proceso cuyo objetivo es entrenar al sistema inmunológico para que el mismo controle el tumor, o sea que se necesita tiempo para que se vean sus efectos. Muchos pacientes ya han recibido quimioterapia y hay que hacer un esfuerzo para que no homologuen los tratamientos. Es importante que entiendan que esperamos que los eventos no se presenten como una relación causa-efecto inmediata como la quimioterapia y los vómitos, por ejemplo. Se les explica que el sistema inmunológico puede reaccionar también contra tejidos normales, provocando inflamación, pudiendo requerir inmunosupresores como los corticoides.

Hacemos hincapié en la importancia de acudir a la consulta ante determinados síntomas o signos, particularmente diarrea, ya que se han descrito casos fatales de perforación intestinal, la cual puede producirse especialmente si no se consulta a tiempo. Habitualmente se habla simplemente del número de deposiciones por encima de la frecuencia habitual, pero hay que tener en cuenta que no es lo mismo 4 deposiciones en el día que 4 en 2 horas, lo cual nos indica que el cuadro parece ser más violento. Otro punto importante son las toxicidades moderadas persistentes y aquí el mejor ejemplo también es la diarrea: la persistencia por 5 días aproximadamente debe ser un parámetro para iniciar tratamiento con corticoides sistémicos. Como herramienta práctica validada de consultorio, utilizamos la clasificación CTC v4.0 para graduar la toxicidad⁵, la cual ya cuenta con aplicaciones para teléfonos móviles gratuitas o páginas web donde con describir el síntoma, clasifica y posiciona en algoritmos terapéuticos establecidos (por ejemplo clinicaloptions.com/immuneAETool)

Es importante considerar que el paciente no siempre consulta en el centro donde es tratado o, aún en el mismo centro, el médico que lo reciba puede no tener entrenamiento en el manejo

de estas toxicidades. Un cuadro de diarrea en el contexto de un tratamiento citostático será manejado de manera diferente al de un evento inmuno-relacionado. Es por ello que nosotros les explicamos que si la toxicidad es relevante puede requerir tratamiento con corticoides como inmunosupresor, aclarando que no afectará la eficacia del inmunomodulador. Esta información es muy importante para que los pacientes no escondan cuadros clínicos por miedo a que se suspenda el tratamiento oncológico.

¿Cómo evaluar a un paciente candidato a anti CTLA-4, anti PD-1, o ambos?

Si bien no hay recomendaciones precisas con respecto a este punto, mencionamos aquí algunos datos que creemos que al lector le pueden ser útiles. Es importante recabar antecedentes de los pacientes (enfermedades autoinmunes como lupus, artritis reumatoide o psoriasis que requiera tratamiento sistémico, entre otras) que puedan condicionar la indicación de estas drogas. La bibliografía con respecto al uso de estos fármacos en aquellos con antecedentes de enfermedades autoinmunes o EA serios asociados a tratamientos inmunológicos previos es escasa, pero parecería que la ecuación riesgo/beneficio podría ser favorable en algunos casos, especialmente si se utilizan anti PD-1⁶. En estas situaciones, es fundamental analizar bien cada caso en particular y discutirlo con el paciente explicando los potenciales riesgos.

El día de la consulta, antes de realizar cada infusión, se debe evaluar al paciente recabando síntomas, realizando un examen físico y un laboratorio, pesqu岸ando posibles EA. La astenia (el más frecuente asociado a anti PD-1) puede estar asociada a la medicación en sí, progresión de enfermedad o trastornos endocrinológicos. Es frecuentemente subestimado, pero puede ser orientador para diagnosticar precozmente una endocrinopatía.

Los síntomas respiratorios deben relevarse cuidadosamente, en especial en aquellos portadores de cáncer de pulmón, ya que en ellos es más frecuente la toxicidad pulmonar. Tos o falta de aire pueden ser síntomas asociados tanto a progresión de enfermedad como a neumonitis.

Antes de cada infusión debemos realizar un examen físico completo evaluando no sólo la enfermedad de base sino las posibles toxicidades. La piel es uno de los sitios que se ven afectados con más frecuencia y suele presentarse en forma de *rash*, aunque en ocasiones sólo se manifiesta

como prurito sin *rash* con las consecuentes lesiones de rascado.

El laboratorio debe incluir hemograma, función renal, glucemia y especialmente un hepatograma, el cual debe ser chequeado antes de cada infusión. Si bien el porcentaje de pacientes incluidos en ensayos clínicos en los que se ha descrito hepatitis autoinmune es bajo, esta es una de las toxicidades más frecuentes.

La función tiroidea debe ser monitoreada periódicamente. Nosotros solicitamos TSH y T4 libre y de esta manera hemos realizado diagnósticos precoces, tanto de tiroiditis como de hipofisitis. Cuando estos cuadros se inician pueden estar ambos en rangos normales pero desfasados, por ejemplo: una T4 libre en el límite inferior normal, con una TSH en la misma situación. Esto nos dice que la hipófisis no puede responder como debería a la retroalimentación de una T4 libre baja, subiendo la TSH. En ese momento estudiamos a la hipófisis en forma más completa y consultamos a un endocrinólogo. Durante el tratamiento controlamos la función tiroidea cada dos meses y luego de finalizado el mismo, hasta seis meses después.

Si sospechamos que un paciente puede estar cursando una hepatitis viral activa, solicitamos la serología correspondiente. Si bien en la literatura hay comunicados casos de portadores de hepatitis viral tratados con estos inmunomoduladores, los ensayos clínicos pivotales^{7,8} no permitieron la inclusión de estos pacientes, razón por la cual la información de seguridad es escasa. Como en otras situaciones (antecedentes de enfermedades autoinmunes, por ejemplo) debe evaluarse el riesgo/beneficio de estas terapias y discutir con el paciente estos términos antes de tomar una decisión terapéutica.

Consideraciones sobre la presentación y tratamiento de los eventos adversos

Haremos aquí una serie de consideraciones que no reemplazan a la lectura de las guías de manejo de los EA, pero que creemos que pueden ser de utilidad para abordar el tema en general. La mayoría de los EA inmuno-relacionados se manifiestan durante el período de tratamiento. Sin embargo, un reducido número de ellos, especialmente los endocrinológicos pueden aparecer semanas e incluso meses después de suspender el tratamiento. Particularmente, con respecto a los anti-PD1, la mayoría de los EA ocurren los primeros meses de tratamiento. Este dato fue corroborado en ASCO 2016 durante la

actualización de datos del Keynote-001⁹, donde con mayor tiempo de seguimiento, mediana 32 meses, solamente se presentaron 17% EA grado 3-4, a pesar de que muchos pacientes habían continuado en tratamiento. La presentación previa, con 14 meses de mediana de seguimiento, había comunicado 14% de EA grado 3-4.

Los EA más frecuentes y más precoces asociados al ipilimumab son los cutáneos y los intestinales, generalmente aparecen luego de la segunda aplicación. La hepatopatía y los eventos endocrinológicos, suelen ser algo más tardíos, estos últimos generalmente luego de terminados los cuatro ciclos de tratamiento.

Por su parte, la mediana de aparición de diarrea y colitis en los PD-1 se ha descrito alrededor de la cuarta semana de tratamiento. Los efectos adversos con los anti PD-1 pueden variar dependiendo el diagnóstico del paciente¹⁰. Estudios en portadores de linfoma de Hodgkin mostraron síntomas habituales como fatiga y *rash* en la graduación y tasa esperada, pero al mismo tiempo se destacó el aumento de trombocitopenia a grado 2, llegando al 22% de los pacientes. Similar situación evidenció el uso de nivolumab en carcinoma de pulmón de células no pequeñas, donde se describió un aumento de neumonitis. Su incidencia fue superior a la observada en melanoma (1-2% vs. 7%) y se asoció a mayor expresión radiológica, reforzando la teoría de que los tejidos alterados predisponen a un aumento de la toxicidad por mayor exposición antigénica^{11,12}.

La toxicidad cutánea suele ser manejable, si es leve con antipruruginosos y corticoides tópicos, pero puede requerir corticoides sistémicos. Si es moderada y sintomática quizás sea suficiente 0.5 mg/kg de prednisona o en casos más floridos 1-2 mg/kg. La toxicidad cutánea grado 3-4 es muy rara y puede presentarse como epidermólisis ampollar.

La diarrea y la colitis están considerablemente más frecuentemente asociadas a anti CTLA-4 que a anti PD-1, ya sea en general o particularmente grado 3-4. La incidencia general con ipilimumab es del 28% y algo menos de 10% la correspondiente a grado 3-4, siendo 1-3% la incidencia con anti PD-1, la mayoría leves¹³. Recordar que la diarrea moderada (4-6 deposiciones por encima de lo habitual) persistente por al menos cinco días, es un parámetro para iniciar tratamiento con corticoides sistémicos a 0.5 mg/kg de prednisona o equivalente. Debemos ser cuidadosos con la indicación de loperamida y opiáceos para no

enmascarar un cuadro grave de perforación. Es necesario descartar otras etiologías (*Clostridium difficile*, por ejemplo), instaurar dieta e hidratación y suspender al menos momentáneamente el inmunomodulador. La incidencia de diarrea grado 3-4 con el régimen de ipilimumab + nivolumab es ligeramente superior a la de ipilimumab monodroga, pero su aparición puede ser más dramática. Cuando la diarrea llega a este nivel, con cualquiera de estos inmunomoduladores, debemos internar al paciente, hidratarlo, administrar corticoides a razón de 1-2 mg/kg día y se recomienda la suspensión permanente del tratamiento. En caso de fallo de los corticoides se utiliza infliximab, un anticuerpo monoclonal anti TNF¹⁴.

La toxicidad hepática suele manifestarse por elevación de las transaminasas y, como en otras ocasiones de daño hepático, si además aumenta la bilirrubina y/o disminuye el tiempo de protrombina, el cuadro es particularmente grave. A veces puede acompañarse de fiebre y es por eso que ante este síntoma debe solicitarse, entre otras cosas, un hepatograma. Esta toxicidad puede mejorar más lentamente que las otras y presentar rebotes durante el descenso de corticoides. Una vez que el cuadro mejora, el descenso de los mismos debe ser especialmente paulatino, nunca menor a 30 días¹⁵. De persistir o incluso empeorar, considerar el mofetilo. El hepatólogo debe ser consultado cuando se necesitan inmunosupresores.

Los EA tiroideos son más frecuentes con anti PD-1 y los hipofisarios con anti CTLA-4. Síntomas inespecíficos como astenia, cambios de carácter, náuseas, amenorrea, disfunción eréctil, hipotensión, entre otros, pueden ser orientadores de toxicidad endocrinológica. Ante estos síntomas es conveniente testear las hormonas involucradas en el eje hipofisario/gonadal/suprarrenal además del tiroideo, y consultar con un endocrinólogo. En caso de sospecha de alteración del eje hipofisario-suprarrenal o inflamación de las glándulas suprarrenales, debemos descartar una crisis adrenal. Esta es una situación muy poco frecuente, pero asociada a elevada mortalidad y fácilmente confundida con un cuadro de sepsis. En caso de sospecha se debe hospitalizar rápidamente al paciente para diagnóstico y eventual tratamiento. La dificultad de realizar rápidamente las pruebas diagnósticas pertinentes en nuestro medio implica considerar el inicio de terapéutica empírica a base de corticoides. Como mencionamos ya, insistimos en la importancia del manejo multidisciplinario

de las toxicidades asociadas a estas drogas. La mayoría se tratan simplemente con reemplazo hormonal a cargo del endocrinólogo, pero puede requerir corticoides en altas dosis en algunos casos puntuales, como por ejemplo la mencionada crisis adrenal o ante un síndrome de masa ocupante por agrandamiento de la hipófisis. Dos puntos particulares de la toxicidad endocrinológica: muchas son irreversibles, pero si se ha realizado el reemplazo hormonal y el paciente está compensado, no se interrumpe el tratamiento con estos inmunomoduladores.

La neumonitis, cuya mediana de aparición está entre la octava y novena semana de tratamiento, debe distinguirse de un cuadro infeccioso o progresión de enfermedad de base, pero si se sospecha neumonitis asociada a estos inmunomoduladores debe comenzarse en forma temprana y agresiva el tratamiento con corticoides en altas dosis. También es una toxicidad rara (grado 3-4 aproximadamente 1%) y está más frecuentemente asociada a anti PD-1 o al régimen de combinación que al ipilimumab.

La toxicidad renal es muy poco frecuente y generalmente asintomática, de allí la importancia de controlar el laboratorio antes de cada infusión.

La toxicidad de estos agentes a nivel del sistema nervioso es muy poco frecuente y variada: mononeuropatías, síndrome de Guillain-Barré, cuadros de *miastenia gravis*, entre otros. Los síntomas pueden ser vagos, imprecisos o confundirse con síndromes paraneoplásicos o afectación leptomeníngea carcinomatosa. En algunos casos, además de corticoides, debe contemplarse el uso de inmunoglobulinas endovenosas¹⁶.

Más allá de otras diferencias en cuanto a la eficacia, los anti PD-1 son menos tóxicos que los anti CTLA-4 y éstos menos que el régimen de ipilimumab + nivolumab. En líneas generales, si bien el porcentaje de pacientes que padece estos EA y la gravedad de la presentación varían con el tipo de tratamiento, los EA inmuno-relacionados más frecuentes son los mismos y se tratan de manera similar. También es importante destacar que durante el régimen de combinación de ipilimumab y nivolumab, los EA suelen presentarse más precozmente y/o en forma más aguda, y es más frecuente la aparición de más de un EA serio en el mismo paciente que con las monodrogas. Con respecto a los EA descriptos con esta combinación debemos recordar que, si bien algunos no ponen en riesgo la vida, la tasa de grado 3-4 es mayor al 50%.

En líneas generales, cuando los EA son graves o moderados persistentes, debemos utilizar corticoides sistémicos en altas dosis (metil-prednisona 1-2 mg/kg o equivalente, PO o EV según la gravedad del cuadro) y eventualmente, en los casos en que estos fallan, otros inmunosupresores como infliximab o micofenolato de mofetilo. Por los argumentos aquí expuestos y la frecuencia de los EA grado 3-4 asociados a este tratamiento, creemos que, en caso de iniciar el régimen, el eventual acceso rápido al infliximab debería estar asegurado.

Sin importar si el EA fue secundario a anti CTLA-4, anti PD-1 o la combinación de ambos, el tratamiento suele ser el mismo. En algunos casos (neumonitis) se aconsejan dosis de corticoides un poco más alta que las mencionadas pudiendo estar indicada la demora o suspensión de la aplicación de estas drogas ante algunos acontecimientos moderados, recomendándose la suspensión permanente cuando son graves. Es muy importante recordar que una vez iniciado el tratamiento de cualquier EA con corticoides, el descenso de los mismos debe comenzar luego de la mejoría del cuadro que motivó la indicación, ser paulatino (no menos de 30 días) y controlado, para evitar rebotes de toxicidad.

No están contempladas las reducciones de dosis, en algunos casos debe suspenderse temporaria o definitivamente el tratamiento según las recomendaciones publicadas. Si la suspensión temporaria es mayor a 12 semanas, se suspende definitivamente. Esto suele ocurrir cuando la toxicidad que motivó la suspensión no desaparece o disminuye a grado 1 y/o los corticoides no pueden ser disminuidos a menos de 10 mg de prednisona o equivalente.

Otra situación para destacar es la ocurrencia de EA que se manifiestan al secuenciar diferentes tratamientos, por ejemplo, inmunomoduladores (solos o combinados) seguidos de BRAFi y MEKi. En caso de que la toxicidad aparezca bajo el tratamiento con blancos moleculares y se deba a los inmunomoduladores recibidos previamente, el manejo sería diferente. Recordar que las secuenciaciones de estos tratamientos, por el momento, se deben realizar ante progresión, de otra manera deberían ser realizadas en el contexto de ensayos clínicos.

En conclusión, actualmente es imprescindible para el equipo de salud encargado del paciente oncológico, conocer el manejo de estas nuevas drogas inmunomoduladoras ya que el abordaje del tratamiento de los EA asociados

a las mismas debe ser multidisciplinario. Consideramos fundamental la educación del personal involucrado, así como del paciente, para favorecer la consulta y el diagnóstico precoz de las toxicidades a fin de evitar complicaciones mayores.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Boletín oficial A.N.M.A.T. disposición 7312 octubre 2011. Bristol Myers Squibb Argentina SRL-YERVOY. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7312-11.pdf; consultado el 5/2/2017.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
3. Boletín oficial A.N.M.A.T. disposición 1935 febrero 2016. Bristol Myers Squibb Argentina SRL- OPDIVO. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1935-16.pdf; consultado el 5/2/2017.
4. Boletín oficial A.N.M.A.T. disposición 0269 enero 2016. MSD Argentina SRL KEYTRUDA. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2016/Dispo_0269-16.pdf; consultado el 7/2/2017.
5. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. En: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf; consultado el 8/2/2017.
6. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, *et al.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 368-76.
7. Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30.
8. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109-17.
9. Daud A, Ribas A, Robert C, *et al.* Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 2016; 34: (suppl; abstr 9503).
10. Weber J, Postow M, Lao C, Schadendorf CD, Schadendorf D. Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents. *Oncologist* 2016; 21: 1230-40.
11. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 311-9.
12. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, *et al.* PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 6051-60.
13. Robert C, Schachter J, Long JV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-32.
14. Pagès C, Gornet JM, Monsel G, *et al.* Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res* 2013; 23:227-30.
15. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 560-75.
16. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, *et al.* Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 210-25.