



Investigación original

Autoanticuerpos: una manifestación de los eventos adversos inmunológicos de la inmunoterapia en cáncer



Tomás Urrego-Callejas^{a,b}, Juan Felipe Soto-Restrepo^{a,*}, Simón Sandoval-Álvarez^a, Mateo Chvatal-Medina^a, Rodolfo Gómez^{d,e} y Gloria Vásquez^{a,c}

^a Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Grupo de Estudio de las Vasculitis Sistémicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Grupo de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^d Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia

^e Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de agosto de 2020

Aceptado el 4 de noviembre de 2020

On-line el 6 de enero de 2021

Palabras clave:

Autoinmunidad
Autoanticuerpos
Nivolumab
Pembrolizumab
Inmunoterapia

R E S U M E N

Introducción: La inmunoterapia con inhibidores de puntos de control (ICC) ha demostrado ser una de las nuevas estrategias más efectivas para tratar varios tipos de cáncer. Sin embargo, al detener la supresión ejercida por los puntos de chequeo, principalmente CTLA-4 y PD-1/PD-L1, algunos pacientes presentan diferentes reacciones inmunológicas (irAE) que pueden ir desde compromiso orgánico leve hasta grave, con riesgo de muerte. Esto hace importante que durante el tratamiento los pacientes sean evaluados cuidadosamente, para lograr detectar y entender este tipo de manifestaciones y encontrar herramientas para su manejo. **Objetivos:** Determinar la presencia de autoanticuerpos en un grupo de pacientes en tratamiento con ICC, con o sin clínica sugestiva de enfermedad reumatológica asociada a la terapia. Además, evaluar las características clínicas y demográficas de dichos pacientes. **Métodos:** En este estudio transversal se reclutaron pacientes diagnosticados con cáncer y bajo tratamiento con ICC. En el suero se determinaron autoanticuerpos mediante kits comerciales. La presencia de irAE fue evaluada de acuerdo con las definiciones propuestas en las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica.

Resultados: De los 24 pacientes evaluados, 15 presentaron al menos un evento adverso inmunológico, siendo los dermatológicos y los musculoesqueléticos los más prevalentes. Respecto a la presencia de autoanticuerpos, de los 22 sueros analizados 19 presentaban al menos un autoanticuerpo, siendo los anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso los más comunes.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.11.001>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanf.soto@udea.edu.co (J.F. Soto-Restrepo).
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.11.001>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: La seroprevalencia encontrada en nuestros pacientes nos sugiere que los autoanticuerpos podrían hacer parte de las irAE en pacientes tratados con ICC. Sin embargo, se requieren más estudios para lograr definir la utilidad de la determinación de autoanticuerpos en estos pacientes como predictores de manifestaciones clínicas.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Autoantibodies: a manifestation of immune related adverse events of cancer immunotherapy

A B S T R A C T

Keywords:

Autoimmunity
Autoantibodies
Nivolumab
Pembrolizumab
Immunotherapy

Introduction: Immunotherapy with checkpoint inhibitors has shown to be one of the most effective new strategies to treat some types of cancer. However, stopping the suppression induced by the checkpoints, mainly CTLA-4 and PD-1 / PD-L1, makes patients prone to develop different immune reactions that can range from mild organ involvement to life-threatening compromises. This highlights the importance that patients should be carefully evaluated during treatment in order to detect and understand these types of manifestations, and find tools for their management.

Objectives: To determine the autoantibody profile of patients under treatment with checkpoint inhibitors (ICI), with or without symptoms suggestive of rheumatological disease associated with the therapy. The clinical and demographical characteristics of such patients were also analysed.

Methods: Patients diagnosed with cancer and under treatment with ICI were recruited. Sera were evaluated with commercial kits to determine the presence of autoantibodies. The presence of immune-related adverse events (irAEs) was evaluated according to the definitions proposed in the guidelines of the American Society of Clinical Oncology.

Results: Of the twenty-four patients evaluated, fifteen presented with at least one adverse immunological event, where dermatological and musculoskeletal were the most prevalent. Autoantibodies were obtained from the serum of 22 patients. Nineteen of them had at least one autoantibody, with antinuclear and anti-smooth muscle antibodies being the most prevalent.

Conclusion: The seroprevalence found in our study suggests that autoantibodies may be part of irAEs in patients treated with ICI. However, more studies are required to define the usefulness of autoantibody detection in these patients in order to predict clinical manifestations.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

La presencia de antígenos tumorales facilita que el sistema inmune adaptativo tenga la capacidad de eliminar células malignas debido a una respuesta antígeno-específica. Sin embargo, las células tumorales han desarrollado diferentes métodos de evasión de la respuesta inmune, tales como la disminución en la expresión de antígenos —fenómeno también denominado *inmunoedición tumoral*— y la inhibición de la respuesta del sistema inmune por parte del tumor, específicamente de la respuesta mediada por linfocitos T.

Las células T tienen múltiples puntos de control para regular su activación y prevenir el desarrollo de respuestas autoinmunes. Dentro del abanico de moléculas asociadas a este proceso, resaltan por su importancia el *antígeno del linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4)* y la molécula denominada *muerte programada 1 (PD-1)*, por sus nombres en inglés,

respectivamente. Ambas tienen una función inhibitoria de la respuesta inmune, y de hecho su expresión está alterada en diferentes enfermedades reumáticas¹.

La inmunoterapia en cáncer con bloqueo de los puntos de control se basa en la inhibición de la supresión de respuestas inmunitarias contra el cáncer. Este tipo de tratamiento se ha consolidado como una opción prometedoras de tratamiento para los pacientes con distintas neoplasias.

Los estudios clínicos han demostrado disminución en el crecimiento del melanoma y una mejora en la supervivencia mediante tratamientos que bloquean las vías PD-1 y CTLA-4. Asimismo, anticuerpos monoclonales para bloqueo de CTLA-4 y PD-1 han sido aprobados en el tratamiento de melanoma y cáncer de pulmón.

A pesar de su eficacia, la inmunoterapia en cáncer no está libre de problemas. Al desatar el potencial de las células del sistema inmune durante el tratamiento, su reactividad

también se dirige hacia tejidos sanos. Tanto el bloqueo de CTLA-4 como el de PD-1 tienen efectos adversos asociados al sistema inmune que pueden afectar cualquier órgano.

Durante las primeras semanas del tratamiento se ha descrito, por ejemplo, la aparición de eritema y prurito en el tronco y las extremidades, en aproximadamente un 40% de los pacientes con terapia anti-CTLA-4, y en un 20% con terapia anti-PD-1. Las manifestaciones gastrointestinales también son comunes. En cuanto a las endocrinopatías, se presenta inflamación de la glándula pituitaria en pacientes tratados con inmunoterapia dirigida hacia CTLA-4, e hipotiroidismo en pacientes tratados con inmunoterapia dirigida hacia PD-1². También puede aparecer vitiligo, artralgias, sequedad de las mucosas y neumonitis como efectos adversos adicionales. Aun así, en general, los efectos son moderados y requieren tratamientos simples en la mayoría de los casos. Usualmente, el cesar la administración de la inmunoterapia o suministrar inmunosupresión suele resolver el problema. Por otro lado, las endocrinopatías no suelen resolverse. La persistencia de estas manifestaciones puede inducir una enfermedad autoinmune.

Las enfermedades autoinmunes tienen una larga etapa preclínica. Los tratamientos con inhibidores de punto de control (ICC) pueden considerarse un factor desencadenante en su desarrollo³. Por otro lado, los pacientes tratados con ICC no desarrollan efectos adversos inmunes con la misma frecuencia ni con análoga severidad, por lo cual se reconoce que hay unos pacientes más susceptibles que otros. Recopilar datos sobre estos pacientes puede proveer una mirada más profunda hacia la etiología de las enfermedades reumáticas⁴.

Aunque la mayoría de los estudios correspondientes a enfermedades reumatológicas específicas en pacientes con ICC suelen ser estudios retrospectivos con pocos pacientes, cabe resaltar que se han reportado casos en los cuales ninguno de los pacientes tiene diagnóstico de enfermedad autoinmune previamente al inicio de la inmunoterapia (específicamente anti-PD-1/PD-L1), y algunos de ellos han desarrollado artritis reumatoide, con marcadores serológicos como el factor reumatoide y anticuerpos antipeptidos citrulinados (anti-CCP) positivos⁵. También se ha reportado retrospectivamente la presencia de artritis inflamatoria y síndrome seco asociado a terapias anti-CTLA-4 y anti-PD-1, aunque los marcadores serológicos fueron negativos para los pacientes con artritis y la positividad de anticuerpos antinucleares y anti-SSB no estuvo presente en todos los pacientes con síndrome seco⁶.

Es importante comprender que los pacientes son un modelo *in vivo* que ayuda a entender la aparición de la enfermedad autoinmune secundaria a la inmunoterapia, y su correspondiente estudio clínico puede proporcionar herramientas valiosas para su tratamiento, entre ellas, la búsqueda de autoanticuerpos¹.

Pacientes y métodos

Muestra

En este estudio transversal se reclutaron pacientes con un diagnóstico de cáncer sometidos a inmunoterapia con ICC durante 2018-2019. El estudio fue aprobado por un comité de bioética (FR-310-45).

Efectos adversos inmunológicos (irAE)

La evaluación clínica la realizó un reumatólogo para establecer la presencia de irAE, de acuerdo con las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica⁷, de la siguiente manera: en el dominio neurológico se valoró la presencia de neuropatía periférica, encefalitis, uveítis o meningitis aséptica. En el dominio digestivo se valoró la presencia de síntomas secos, mucositis, colitis, enteritis o hepatitis. En piel se valoró la presencia de rash o de vitiligo. Con respecto al dominio hematológico, se buscaron hallazgos de trombocitopenia o anemia. En el dominio endocrino se valoró en búsqueda de insuficiencia adrenal, hipofisitis, tiroiditis, hipo/hipertiroidismo, diabetes autoinmune o pancreatitis. Con respecto al dominio musculoesquelético, se valoraron las artralgias, la artritis o las mialgias. El sistema cardiovascular se valoró en búsqueda de miocarditis. En el sistema renal se valoró la búsqueda de glomerulonefritis. Finalmente, en el dominio respiratorio se valoró la búsqueda de neumonitis.

La búsqueda de dichas manifestaciones se basaba en la sospecha clínica, y se atribuía como presencia de irAE al descartar otras causas apoyados en historia clínica, examen físico, parámetros de laboratorio, imagenología e histopatología cuando fuese necesario.

Prueba de autoanticuerpos

Se analizó una muestra de suero para: anticuerpos antinucleares (ANA), células parietales gástricas (anti-GPC), antimitocondriales (AMA), antimúsculo liso (anti-SMA), en tanto que se evaluaron anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) mediante inmunofluorescencia indirecta. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) se evaluaron mediante quimioluminiscencia. Los péptidos citrulinados anticíclicos y los anticuerpos antígenos nucleares extraíbles se evaluaron mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Los títulos del factor reumatoide se midieron mediante inmunoturbidimetría.

Este panel de autoanticuerpos se realizó en un laboratorio de diagnóstico de terceros, con técnicas comerciales estandarizadas. El personal del laboratorio fue cegado a la información clínica y terapéutica.

Análisis estadísticos

Se calcularon estadísticas descriptivas. Las diferentes variables se presentan como media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartil, dependiendo de la naturaleza de la distribución de acuerdo con una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes. El *software* utilizado fue Prism 5 (GraphPad Prism, California, EE. UU.).

Resultados

Características demográficas de los pacientes

Las características demográficas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#). Se reclutaron 24 pacientes con diagnóstico

Tabla 1 – Características demográficas

Número total de pacientes	n = 24
Edad, media de años (± SD)	63 (13,5)
Masculino, n (%)	11 (45,8)
Femenino, n (%)	13 (54,1)
Raza, n (%)	
Caucásico	1 (4,1)
Negro	3 (12,5)
Mestizo	16 (67)
Indeterminado	4 (16,6)
Tipo de cáncer, n (%)	
Melanoma	7 (29,2)
CPNM	14 (58,3)
CCR	3 (12,5)
Quimioterapia convencional, n (%)*	17 (85)
Tiempo desde el diagnóstico, mediana en meses (IQR)**	26 (4-108)
Tipo de molécula, n (%)	
Nivolumab	16 (66,7)
Pembrolizumab	8 (33,3)
Tiempo en tratamiento con ICC, media en meses (± SD)**	12,4 (± 9,6)

CCR: carcinoma de células renales; CPNM: cáncer de pulmón de células no pequeñas.

* Basado en 20 pacientes.

** Basado en 22 pacientes.

de cáncer en tratamiento con ICC. La edad media fue de 63 años (DE ± 13,5). Catorce pacientes (58,3%) fueron diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM), 7 (29,2%) con melanoma y 3 (12,5%) con carcinoma de células renales (CCR). Los datos de 22 pacientes mostraron una mediana de tiempo desde el diagnóstico de cáncer de 26 meses (RIC 4-108). Dieciséis pacientes (66,7%) estaban en tratamiento con nivolumab y 8 (33,3%) con pembrolizumab. El tiempo medio de tratamiento con ICC de 20 pacientes fue de 12,4 meses (DE ± 9,6).

Eventos adversos inmunológicos (irAE)

Un total de 15 pacientes tuvieron uno o más eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAE) (tabla 2). Los irAE más comunes fueron los dermatológicos y los musculoesqueléticos. Cinco pacientes presentaron erupción cutánea (20,8%), 3, vitiligo (12,5%), y otros 3, repigmentación de la piel y el cabello (12,5%) (fig. 1A-E). Cinco pacientes tuvieron artralgias (20,8%), 3 tuvieron mialgias (12,5%) y uno artritis (4,2%). Un paciente presentó una reacción similar a la del sarcoide cutáneo y pulmonar⁸. En la tabla 2 se enumeran otros irAE menos frecuentes.

Autoanticuerpos

Los resultados del panel de autoanticuerpos se muestran en la tabla 3. Diecinueve de 22 pacientes (cuyo panel de autoanticuerpos se realizó con éxito) presentaron al menos un autoanticuerpo (86,4%), 5 presentaron un anticuerpo, 8 presentaron dos autoanticuerpos y 6 presentaron tres o más. Los autoanticuerpos más comúnmente encontrados fueron ANA: 17 pacientes dieron positivo (77,2%), 10 con títulos de 1/80

Tabla 2 – Eventos adversos inmunológicos (irAE)

Número de irAE, n (%)	
Ningún irAE	9 (37,5)
Un irAEs	7 (29,1)
Dos o más irAE	8 (33,3)
Dermatológicos, n (%)	
Erupción cutánea	5 (20,8)
Vitiligo	3 (12,5)
Repigmentación de piel y cabello	3 (12,5)
Musculoesqueléticos, n (%)	
Artralgias	4 (16,7)
Mialgias	3 (12,5)
Artritis	1 (4,2)
Endocrinos, n (%)	
Hipofisitis	1 (4,2)
Hipertiroidismo	1 (4,2)
Hipotiroidismo	2 (8,3)
Gastrointestinales, n (%)	
Xerostomía	3 (12,5)
Colitis	1 (4,2)
Neurológicos, n (%)	
Neuropatía	1 (4,2)
Reacción tipo sarcoide, n (%)	1 (4,2)

Tabla 3 – Autoanticuerpos

Número de autoanticuerpos, n (%)	n = 22
Ningún autoanticuerpo	3 (13,6)
Un autoanticuerpo	5 (22,7)
Dos autoanticuerpos	8 (36,3)
Tres autoanticuerpos	3 (13,6)
Cuatro autoanticuerpos	3 (13,6)
ANA, n (%)	17 (77,2)
1/80	10 (58,8)
≥ 1/160	7 (41,1)
Patrón	
Moteado	11 (64,7)
Homogéneo	3 (17,6)
Otros	3 (17,6)
Anti-Ro	3 (13,6)
Anti-La	1 (4,5)
Anti-CCP	1 (4,5)
Anti-TPO	4 (18,1)
Anti-GPC, n (%)	5 (22,7)
1/40	2 (40)
1/80	3 (60)
Antimitocondrial	1 (4,5)
Anti-SMA	10 (45,4)
1/40	3 (30)
1/80	7 (70)

ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-CCP: anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados; Anti-GPC: anticuerpos contra células gástricas parietales; Anti-SMA: anticuerpos contra músculo liso; Anti-TPO: anticuerpos contra peroxidasa tiroidea.

(58,8%) o más, y 11 de los 17 presentaron un patrón moteado (64,7%). Un paciente presentó anti-CCP positivos a títulos bajos (23,4 UI/mL). Ninguno de los pacientes dio positivo por anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP o RF.



Figura 1 – Tres pacientes con vitiligo tras inmunoterapia por melanoma A, B y C). Repigmentación de piel y cabello inducida por nivolumab, D) antes y E) después. Todas las imágenes son publicadas con consentimiento de los pacientes.

Discusión

La evidencia de autoanticuerpos en pacientes tratados con ICC es limitada, principalmente debido a la baja frecuencia de su presentación después del tratamiento con tales moléculas⁹. Estudios previos de pacientes tratados con ICC informan una baja prevalencia de autoanticuerpos, como Calabrese et al.¹⁰, que evaluaron a 13 pacientes sin enfermedad autoinmune preexistente y solo un paciente que tenía artritis como irAE dio positivo por anti-dsDNA y ANA. Cappelli et al.⁶ informaron previamente 13 pacientes tratados con ICI que expresaron irEA reumáticas. Solo 3 de ellos desarrollaron autoanticuerpos bajo tratamiento con ICI. Estos informes contrastan con nuestro estudio: el 86,4% de nuestras muestras de suero (19 de 22) dio positivo para al menos un autoanticuerpo y 14 tenían al menos un irAE.

El 63% del total de los pacientes (15 de 24) tenía al menos un irAE, lo que es similar a la incidencia agrupada obtenida en un metaanálisis que incluyó a 36 ensayos clínicos y mostró un rango del 56-76%¹¹. Observamos que uno de los más comunes eran los dermatológicos, en particular erupción cutánea y vitiligo. Estos resultados son similares a un estudio con 296 pacientes con melanoma en tratamiento con nivolumab¹². Cuando se trata de vitiligo, ICIR-BIOGEAS informó que 353 de 368 pacientes (96%) con vitiligo tenían melanoma¹³. Este fenómeno también ocurrió en nuestros pacientes, donde 2 de los 3 que desarrollaron vitiligo también tenían melanoma, lo que respalda la hipótesis de reactividad cruzada entre los antígenos

de melanoma y los melanocitos¹⁴. Otra irAE dermatológica que observamos fue la repigmentación del cabello y la piel, que se informó anteriormente¹⁵.

Hay algunas limitaciones en nuestro estudio. Primero, nuestro número de muestra fue pequeño y no aleatorizado, lo que podría haber llevado a un sesgo de selección. En segundo lugar, tuvimos una muestra muy heterogénea, sin un número igual en cada subgrupo. Tercero, la naturaleza transversal del estudio impidió observar alguna progresión de los irAE o de los niveles de autoanticuerpos a lo largo del tiempo. En cuarto lugar, el estudio no contó con un grupo control. En quinto lugar, se reclutaron pacientes sometidos a terapia con nivolumab y pembrolizumab; no se incluyeron pacientes con ningún otro inhibidor de punto control como atezolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab o tremelimumab, entre otros. Finalmente, no podemos estar seguros de si nuestros pacientes ya tenían autoanticuerpos antes del tratamiento o si aparecieron como resultado de este.

La mayor seroprevalencia de AA encontrada en nuestro estudio sugiere que puede ser útil explorar la presencia de AA basal antes de comenzar el tratamiento; se podrían seguir los títulos positivos de AA y las manifestaciones clínicas, proporcionando pistas sobre cualquier asociación entre los 2. Además, es importante buscar AA cuando se desarrolla un irAE, porque dicho AA podría explicar la presencia del evento adverso. Aunque encontramos una asociación entre algunos AA e irAE, la utilidad de los autoanticuerpos necesita más investigación. Vale la pena señalar que los AA no fueron ampliamente evaluados en diferentes estudios con irAE; por

lo tanto, podrían ser útiles como biomarcadores en la toma de decisiones de tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Participación de autores

Tomás Urrego Callejas y Juan Felipe Soto Restrepo contribuyeron de igual manera al presente manuscrito.

Financiación

La entidad financiadora fue la Asociación Colombiana de Reumatología (ASOREUMA), Bogotá, Colombia. El ID de la beca fue: ASOREUMA - 2018-23516.

Agradecimientos

Agradecemos a Asoreuma la financiación del proyecto. A los programas Joven Investigador y Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, a la Unidad de Investigación del Instituto de Cancerología Clínica las Américas-Auna y a los pacientes por su apoyo a la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Vliet M, Kuball J, Radstake TRD, Meyaard L. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:593–604, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.131>.
2. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol*. 2016;2:1346–53, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1051>.
3. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van De Stadt RJ, van Der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380–6, <http://dx.doi.org/10.1002/art.20018>.
4. Blank C, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. Cancer immunology. The “cancer immunogram” visualizing the state of cancer-immune system interactions may spur personalized therapy. *Science*. 2016;352:658–60, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf2834>.
5. Belkhir R, Burel S Le, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1747–50, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211216>.
6. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:43–50, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209595>.
7. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714–68, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017776385>.
8. Urrego-Callejas T, Sandoval-Álvarez S, Gómez-Wolff R, Vásquez G. Cutaneous and pulmonary sarcoid-like reaction induced by nivolumab. *J Clin Rheumatol*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001227>. Online ahead of print.
9. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018;8:1069–86, <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367>.
10. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3:e000412, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000412>.
11. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4226, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4226>.
12. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2443–54, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.
13. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:38, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>.
14. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:2189–99, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1406498>.
15. Rivera N, Boada A, Bielsa MI, Fernández-Figueras MT, Carcereny E, Moran MT, et al. Hair repigmentation during immunotherapy treatment with an anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 agent for lung cancer. *JAMA Dermatology*. 2017;153:1162–5, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2106>.