

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO

NATALIA MANZANO, FERNANDO A. DÍAZ COUSELO, MARCELO ZYLBERMAN

*Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires. Argentina*

**Resumen** El manejo de las reacciones adversas inducidas por los inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI) en cáncer, demanda un trabajo multidisciplinario. Revisamos las causas y el curso clínico de las consultas e internaciones debidas a reacciones adversas de los IPCI entre septiembre de 2015 y julio de 2019 en el Instituto Alexander Fleming. Se registraron los datos demográficos, diagnóstico oncológico, reacción adversa y su grado, requerimiento de internación, tratamiento, mortalidad y evaluación de la reexposición. Se registraron 124 reacciones adversas por IPCI en 89 pacientes. Sesenta y ocho recibían monoterapia y 21 terapia combinada. Las manifestaciones cutáneas fueron las más frecuentes, seguidas de las generales, endocrinas (con mayor frecuencia hipotiroidismo), colitis, neumonitis, neurológicas y hepatitis. Fueron graves (grado  $\geq 3$ ), 26 toxicidades en 25 pacientes. Se internaron 15, y 6 de ellos requirieron terapia intensiva. Un caso fue fatal. Recibieron glucocorticoides 34 (12 de ellos por vía intravenosa). Un paciente recibió micofenolato y uno inmunoglobulina endovenosa. En 20 se discontinuó el tratamiento. Ocho se reexpusieron y uno de ellos debió suspender definitivamente. Se presenta en esta serie de casos nuestra experiencia con el diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas de una familia de drogas cuya utilización ha crecido en los últimos años.

**Palabras clave:** inmunoterapia, reacciones adversas, cáncer, inhibidores del punto de control inmunitario

**Abstract** *Adverse drug reactions associated with immune checkpoint inhibitors.* The management of patients with immune-related adverse events (irAEs) frequently demands a multidisciplinary approach. We reviewed the causes and clinical course of medical visits and admissions at the Instituto Alexander Fleming due to irAEs between September 2015 and July 2019. Demographic data, diagnosis, toxicity and its severity, requirement of admission, treatment, mortality, and evaluation of the re-administration of immunotherapy were collected. We found 124 irAEs in 89 patients. Sixty-eight of them received monotherapy (76.4%) and 21 (23.6%) combination of drugs. Cutaneous manifestations were the most frequent cause of irAEs, followed by general manifestations, endocrine dysfunctions (hypothyroidism the most frequent), colitis, pneumonitis, neurologic disorders, and hepatitis. In 26 adverse events (in 25 patients), severity grade was  $\geq 3$ . Fifteen were admitted and 6 required ICU admission. One patient died. Thirty-four received glucocorticoids, 12 of them by intravenous route. One patient received mycophenolate and one IVIG. In 20, the treatment was discontinued; 8 were re-exposed, with definitive discontinuation in one patient. In this case series we report our experience in the diagnosis and management of adverse reactions related to a family of drugs whose use has grown in recent years.

**Key words:** immunotherapy, adverse effects, immune-related adverse effects, cancer, checkpoint inhibitors

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual del tema

- Los inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI), también llamados anti *checkpoint*, han ganado un espacio creciente en la Oncología Clínica. Sus reacciones adversas poseen un perfil distinto al de la quimioterapia citotóxica, siendo en muchos casos mediadas inmunológicamente. Los internistas deben estar familiarizados con su diagnóstico y tratamiento.

### Contribución del artículo al conocimiento

- Se describe la experiencia, en un solo centro, de 124 reacciones adversas en 89 pacientes bajo tratamiento con IPCI. Las manifestaciones cutáneas fueron las más frecuentes, seguidas de las generales, endocrinas (con mayor frecuencia el hipotiroidismo), colitis, neumonitis, hepatitis y manifestaciones neurológicas. Fueron graves (grado  $\geq 3$ ), 26 reacciones adversas en 25 pacientes.

En 2010 se publicaron los resultados positivos de supervivencia en pacientes con melanoma con un anticuerpo monoclonal (ipilimumab) dirigido contra el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (anti CTLA-4)<sup>1</sup>. A partir de allí, y con nuevos blancos moleculares como los *programmed death 1* (PD1) y su ligando (PDL1), los inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPCI), también conocidos como *anti checkpoint*, solos o en combinación, han ganado un espacio creciente en la oncología clínica. Los IPCI incluyen anti-CTLA4 (ipilimumab), anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) y anti-PDL1 (atezolizumab, durvalumab y avelumab).

La estrategia se basa en inhibir las vías moleculares con actividad antiinflamatoria en las células inmunes mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos; y con ello, evitar la defervescencia de la respuesta inflamatoria y maximizar la respuesta inmune antitumoral.

En EE.UU., los pacientes con cáncer candidatos a ser tratados con estas drogas aumentaron desde el 1.5% en 2011 hasta el 43.6% en 2018<sup>2</sup>.

Con el uso extendido de los IPCI, los médicos hallaron sus efectos beneficiosos y también una enorme variedad de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), con un perfil distinto al de la quimioterapia citotóxica. En algunos casos, estas RAMs pueden ser graves. Si bien no hay estudios prospectivos que definan la estrategia para el tratamiento específico de estos efectos<sup>3</sup>, se han publicado varias guías y revisiones para su manejo<sup>4-7</sup>. Pueden comprometer desde la piel hasta el sistema nervioso y han generado un nuevo paradigma en el concepto de las emergencias oncológicas<sup>8</sup>.

Este artículo revisa las RAMs inducidas por los IPCI observadas en una institución especializada en el tratamiento de pacientes con enfermedades oncológicas en la Argentina.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional. Se registraron las RAMs atribuidas al tratamiento con IPCI de los pacientes tratados en el Instituto Alexander Fleming que concurren al consultorio de inmunología clínica y/o requirieron internación desde septiembre de 2015 hasta julio de 2019. Se registraron los datos demográficos, la enfermedad de base, la denominación de la RAM y su grado, el tratamiento recibido, el requerimiento de internación, la mortalidad, la reexposición y su evolución. El tratamiento se clasificó como monoterapia si recibían tratamiento con anti-CTLA4 o anti-PD1 o anti-PDL1. Si recibían la combinación de ipilimumab con nivolumab fue clasificado como tratamiento combinado. La denominación y el grado de la RAM fueron definidos según las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2018<sup>5</sup>. Se emplearon medidas de estadística descriptiva.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en investigación del Instituto Alexander Fleming.

## Resultados

Se incluyeron 89 pacientes en quienes se registraron 124 RAMs. Veintiocho (31.5%) pacientes tuvieron 2 o más RAMs. Durante ese período, 438 pacientes recibieron 4700 infusiones de IPCI. Los datos demográficos, las características de las RAMs y su frecuencia según el tratamiento se encuentran resumidos en las Tablas 1 a 3, respectivamente.

En 35 pacientes (39.3%) se registraron 40 manifestaciones cutáneas, siendo la más frecuente el *rash* (21 casos), seguida de prurito (11 casos), vitiligo (7 casos), y un caso de necrólisis epidérmica tóxica fatal (grado 5). El vitiligo se presentó en 4 pacientes con melanoma, 2 con carcinoma renal y 1 con tumor urotelial.

Se registraron 23 manifestaciones endocrinas en 22 (24.7%). La más frecuente fue el hipotiroidismo (16 casos). Se observó hipertiroidismo en 3 casos. Uno de ellos fue una tormenta tiroidea. Hubo 3 casos de diabetes inmunomediada que se atendieron en terapia intensiva por presentarse inicialmente como cetoacidosis y un caso de hipofisitis.

Dieciséis (17.9%) tuvieron 20 RAMs categorizados como manifestaciones generales. El motivo de consulta más frecuente fue fatiga (9 casos), fiebre (8 casos) y cefalea, artralgia y edema en un caso cada una.

La colitis se presentó en 15 (16.9%); 6 con tratamiento combinado (ipilimumab + nivolumab) y 9 con monoterapia (5 pembrolizumab y 4 nivolumab). Trece fueron Grado 2 y dos Grado 3. Estas últimas requirieron internación (una en terapia intensiva).

Hubo 6 (6.7%) con complicaciones neurológicas: dos casos de miastenia *gravis* (una sistémica y una ocular), 2 encefalitis y 2 neuropatías periféricas. Un caso de miastenia y los dos con encefalitis se internaron. Una de las encefalitis requirió atención en terapia intensiva.

TABLA 1.– Datos demográficos de 89 pacientes incluidos en el estudio

Edad en años, mediana (rango)	62 (19-88)
Género, n (%)	
– Femenino	26 (29.2)
Diagnóstico oncológico, n (%)	
– Pulmón	30 (33.7)
– Melanoma	29 (32.6)
– Riñón	13 (14.6)
– Urotelio	9 (10.1)
– Cabeza y cuello	3 (3.4)
– Enfermedad de Hodgkin	2 (2.2)
– Linfoma no Hodgkin	1 (1.1)
– Esófago	1 (1.1)
– Cuello uterino	1 (1.1)
Tratamiento, n (%)	
– Nivolumab	38 (42.7)
– Pembrolizumab	27 (30.3)
– Ipilimumab + nivolumab	21 (23.6)
– Atezolizumab	2 (2.2)
– Durvalumab	1 (1.1)

Se observaron 6 (6.7%) casos de neumonitis (2 Grado 2 y 4 Grado 3); cinco se internaron y uno de ellos requirió terapia intensiva. En cuatro se realizó lavado broncoalveolar.

La hepatitis inmunomediada se diagnosticó en 5 (5.6%). Tres de ellos fueron Grado II y dos de Grado III; uno requirió internación.

En tres casos se diagnosticó nefritis grado 2; ninguno requirió internación.

Hubo tres casos de toxicidad oftalmológica: dos xerofalmías y una uveítis anterior.

Entre las manifestaciones cardíacas, se diagnosticó un caso de miocarditis que requirió ingreso a terapia intensiva y un tromboembolismo venoso adjudicado a la terapéutica.

Finalmente, se diagnosticó un caso de púrpura trombocitopénica inmune.

Se trataron con glucocorticoides 34 (38.2%) pacientes con 37 toxicidades. Se requirió rotar a la vía endovenosa a 11. En un caso se inició el tratamiento por vía intravenosa. Uno recibió micofenolato (neumonitis resistente al tratamiento con glucocorticoides) y uno inmunoglobulina (necrólisis epidérmica tóxica). Los casos de hipotiroidismo y diabetes recibieron reemplazo hormonal.

Requirieron internación 15 (16.9%) con 18 toxicidades y 9 toxicidades en 6 pacientes debieron recibir atención en Terapia Intensiva (6.7%).

Hubo un caso de mortalidad asociada a la toxicidad (necrólisis epidérmica tóxica).

Se suspendió el tratamiento por la RAM en 20 pacientes (22.3%) debido a 24 toxicidades. De ellos, se reexpusieron al tratamiento 8, con 10 toxicidades. En dos casos de terapia combinada, se reinició el tratamiento como monoterapia (nivolumab). En 3, se reinició junto con glucocorticoides. De los 8 reexpuestos, un caso de neumonitis requirió suspender definitivamente por progresión de infiltrados pulmonares.

## Discusión

Desde la introducción del ipilimumab en 2010 hasta la actualidad, y con seis IPCI aprobados para el tratamiento de 14 tumores, han aparecido en el escenario clínico una variedad de RAMs que los internistas deben conocer y tratar<sup>9</sup>.

En nuestra serie, las consultas más frecuentes por RAMs fueron las dermatológicas, siendo el *rash* y el prurito los motivos más comunes; similares observaciones fueron publicadas por Johnson y col.<sup>9</sup> y Estephani y col<sup>10</sup>.

Las afecciones tiroideas se vieron en 19 pacientes; la mayoría de ellos como hipotiroidismo. En una revisión sistemática de efectos adversos endocrinos por IPCI se observó un 6.6% de hipotiroidismo y un 2.8% de hipertiroidismo entre el total de tratados<sup>11</sup>. De los 3 casos de hipertiroidismo, uno se presentó como tormenta tiroidea, con T4 libre elevada, anticuerpos negativos y captación tiroidea de Iodo<sup>131</sup> menor al 1%, tal como fue comunicado por Mc Millen y col<sup>12</sup>.

La diabetes precipitada por IPCI fue comunicada en 2015<sup>13</sup> y comentada por nuestro grupo<sup>14</sup>. Estos pacientes suelen debutar con cetoacidosis, tener hemoglobina glicosilada normal y péptido C bajo. En nuestra serie desarrolló diabetes el 3.4% de los pacientes.

Siguieron en frecuencia las manifestaciones generales (fatiga, fiebre, artralgias). En un metaanálisis publicado por Wang y col. que incluyó 125 ensayos clínicos, el evento adverso más frecuente en pacientes tratados con anti PD1 y anti PDL1, dentro de las manifestaciones generales, fue la fatiga<sup>15</sup>.

La colitis inducida por IPCI es uno de los efectos más frecuentes y graves. Es cinco veces más frecuente entre los tratados con anti CTLA4 que en los que reciben anti PD1 y PDL1<sup>9</sup>. Se la reconoce como la primera causa de discontinuación del tratamiento con anti CTLA 4<sup>4</sup>. En nuestra serie, fue el motivo de consulta en 16.9% de los pacientes; solo dos casos requirieron internación y todos respondieron a los glucocorticoides.

La hepatitis inmunomediada se presenta hasta en un 3.5% de los tratados con IPCI; su aparición obliga a descartar hepatitis virales y otras toxicidades<sup>16</sup>. Consultaron por hepatitis el 5.6% de nuestros pacientes y todos respondieron a glucocorticoides.

TABLA 2.— Descripción de 124 reacciones adversas a medicamentos en 89 pacientes

Reacciones adversas	Casos totales (n°)	Grado ≥ 3 (n°)	Internación (n°)	Glucocorticoides (n°)	Discontinuación (n°)	Reexposición (n°)
<b>Cutáneas</b>						
Rash	21	3	0	4 (a)	0	NA
Prurito	11	0	0	0	0	NA
Vitiligo	7	-	0	0	0	NA
NET	1	1	1	1	1	0
<b>Endócrinas</b>						
Hipotiroidismo	16	0	0	0	0	NA
Hipertiroidismo	3	1	0	0	0	NA
Diabetes	3	3	3	0	3 (b,c)	3
Hipofisitis	1		0	0	0	NA
<b>Generales</b>						
Fatiga	9	5	0	1 (d)	1 (d)	1
Fiebre	8	-	1	0	1 (e)	0
Cefalea	1	-	0	0	0	NA
Artralgia	1	-	0	1 (a)	0	NA
Edema	1	-	0	0	0	NA
<b>Gastrointestinales</b>						
Colitis	15	2	2	8 (f)	2	1 (b)
<b>Neurológicas</b>						
Miastenia gravis	2	1	1	2	2	0
Encefalitis	2	2	2	2	2	1 (c)
Neuropatía periférica	2	0	-	2	0	NA
<b>Pulmonares</b>						
Neumonitis	6	4	5	6	6	1
<b>Hepáticas</b>						
Hepatitis	5	2	1	5	3	1
<b>Renales</b>						
Nefritis	3	0	0	3 (f)	1	1
<b>Oftalmológicas</b>						
Xeroftalmía	2		0	0	0	NA
Uveítis	1	0	0	1	0	NA
<b>Cardiovasculares</b>						
Miocarditis	1	1	1	0	1	0
TEV	1	1	1	0	0	NA
<b>Hematológicas</b>						
PTI	1	0	0	1	1	1

NET: necrólisis epidérmica tóxica; TEV: tromboembolismo venoso; PTI: púrpura trombocitopénica inmune; NA: no aplica

(a) Un paciente rash y artralgias concomitantes; (b) un paciente con diabetes y colitis concomitantes; (c) un paciente con diabetes y encefalitis concomitantes; (d) fatiga y hepatitis concomitante; (e) uno con neumonitis y fiebre requirió UTI; (f) uno colitis y nefritis concomitante

La aparición de infiltrados pulmonares en pacientes bajo IPCI requiere del diagnóstico diferencial entre RAM, infección o compromiso por la enfermedad neoplásica. En tratados con terapia combinada se comunicó una frecuencia tres veces mayor y de mayor gravedad de neumonitis que en los que recibieron monoterapia<sup>4</sup>. La guía de ASCO recomienda en estos casos descartar las infecciones por métodos no invasivos (cultivos, TAC) y solo realizar

fibrobroncoscopía con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial en los grados 3/4<sup>8</sup>. En nuestro medio, parecería lógico descartar otras infecciones, ya que se han publicado casos fatales de tuberculosis en tratados con anti PD1<sup>17</sup>. Se realizó lavado broncoalveolar en 4 de 6 pacientes. Todos fueron tratados con glucocorticoides. Un caso requirió micofenolato por falta de respuesta a los esteroides. Uno de ellos se reexpuso y progresaron

TABLA 3.– Frecuencia de reacciones adversas según el tratamiento

Reacciones adversas	Tratamiento				
	Ipilimumab + nivolumab (n°)	Nivolumab (n°)	Pembrolizumab (n°)	Atezolizumab (n°)	Durvalumab (n°)
Cutáneas	8	24	7	1	0
Endócrinas	7	11	4	1	0
Generales	5	8	6	1	0
Gastrointestinales	6	4	5	0	0
Neurológicas	2	2	2	0	0
Pulmonares	0	3	2	0	1
Hepáticas	3	1	1	0	0
Renales	1	0	2	0	0
Oftalmológicas	1	0	2	0	0
Cardiovasculares	1	0	1	0	0
Hematológicas	0	0	1	0	0
Total	34	53	33	3	1

nuevamente los infiltrados pulmonares, lo que obligó a la suspensión definitiva del tratamiento con IPCI.

Los eventos neurológicos son poco frecuentes y de gravedad variable. Kao y col. publicaron su experiencia de complicaciones neurológicas entre sus 347 pacientes tratados con anti PD1<sup>18</sup>. Las manifestaciones clínicas suelen ser neuropatías periféricas desmielinizantes, síndromes símil Guillain Barré, miastenia o diferentes formas de encefalitis. Ante la aparición de síntomas neurológicos, se debe descartar la infección o la progresión de enfermedad oncológica antes de iniciar tratamiento con glucocorticoides o gammaglobulina. En nuestra serie, se presentaron 6 casos de toxicidad neurológica (2 miastenia *gravis*, 2 encefalitis y 2 neuropatías periféricas).

La miocarditis inducida por IPCI es poco frecuente pero altamente letal (cerca del 40% de mortalidad)<sup>19</sup>. Nosotros observamos un solo caso de miocarditis.

Un tromboembolismo venoso (TEV) se adjudicó al tratamiento con IPCI. Si bien la relación entre cáncer, quimioterapia y trombosis es compleja, se publicó que estas drogas aumentan el riesgo de eventos trombóticos arteriales y venosos<sup>20,21</sup>.

La nefritis grave se observa en menos del 1% de los tratados, pero la disfunción renal con ascenso de la creatinina, como en los pacientes en nuestra serie, puede observarse hasta en el 22% de los tratados con nivolumab<sup>22</sup>.

La reexposición a los IPCI luego de una reacción adversa sigue siendo discutida. En 93 pacientes reexpuestos seguidos durante 14 meses, el 55% tuvo el mismo o un nuevo evento adverso relacionado a la inmunoterapia, sin mortalidad asociada a la reexposición<sup>23</sup>. En nuestra serie, uno de los ocho reexpuestos tuvo recaída de sus infiltrados pulmonares.

La mortalidad por las RAMs de estas drogas fue analizada recientemente en una base de datos de Farmacovigilancia (*Vigilyze*); se comunicaron 613 casos fatales entre 31 059 RAMs registradas asociadas a inmunoterapia (1.9%)<sup>19</sup>. La colitis fue la causa más frecuente de mortalidad entre los tratados con anti CTLA 4, y la neumonitis, hepatitis y eventos neurológicos entre las terapias anti-PD-1/PD-L1. En nuestra serie, la mortalidad fue del 1.1% que correspondió a un paciente con necrólisis epidérmica tóxica.

En resumen, exponemos en esta serie de casos la experiencia con el diagnóstico y tratamiento de las RAMs de una familia de drogas cuya utilización ha crecido en los últimos años.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- 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.
- Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Network Open* 2019; 2: e192535.
- Postow M, Sidlow R, Hellmann M. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv119-iv142.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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.
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Manage-

- ment of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 255-89.
7. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16: 563-80.
  8. Barquin-García A, Molina-Cerrillo J, Garrido P, Garcia-Palos D, Carrato A, Alonso-Gordoa T. New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *Eur J Intern Med* 2019; 66: 1-8.
  9. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. *JAMA* 2018; 320: 1702-3.
  10. Esfahani K, Meti N, Miller WH, Hudson M. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *CMAJ* 2019; 191: E40-6.
  11. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173-82.
  12. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:10.1136/bcr-214603.
  13. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015; 38: e55-e57.
  14. Manzano N, Ocampo P, Nicolini C, et al. Diabetes por inmunoterapia. *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 59-61.
  15. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1008-19.
  16. Hsu C, Marshall JL, He AR. Workup and management of immune-mediated hepatobiliary pancreatic toxicities that develop during immune checkpoint inhibitor treatment. *Oncologist* 2020; 25: 105-11.
  17. Barber DL, Sakai S, Kudchadkar RR, et al. Tuberculosis following PD-1 blockade for cancer immunotherapy. *Sci Transl Med* 2019; 11:eaat2702. doi:10.1126/scitranslmed.aat2702.
  18. Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1216-22.
  19. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1721-8.
  20. Roopkumar J, Kim A, Bicky T, Hobbs B, Khorana A. venous thromboembolism in cancer patients receiving immunotherapy. *Blood* 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-99-116439.
  21. Boutros C, Scoazec JY, Mateus Ch, Routier E, Roy S, Robert C. Arterial thrombosis and anti-PD-1 blockade. *Eur J Cancer* 2018; 91: 164-6.
  22. 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.
  23. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1310-7.