

## Side Effects of Immunotherapies and Management in the Emergency Department

### *İmmünoterapilerin Yan Etkileri ve Acil Serviste Yönetimi*

Nalan Metin Aksu<sup>1</sup>, Elif Öztürk İnce<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

Immunotherapies have recently played an important role in the treatment of many types of cancer (such as non-small cell lung cancer, renal cell cancer, malignant melanoma, hodgkin lymphoma). When immune checkpoint inhibitors bind to their receptors, they prevent the signals that cause cells to overreact in the tumor tissue and limit the tissue damage that occurs during the inflammatory response process. Emergency Department visits of patients receiving this treatment also increase as the prevalence of the treatment increases. Immun-related adverse effects cover a very broad spectrum. Cardiac side effects - myocarditis and related dysrhythmias, acute coronary syndrome, pericardial fluid and pericarditis; thoracic side effects - pneumonitis, pulmonary hemorrhage, sarcoid-like lung involvement, vasculitis, pulmonary thromboembolism; infectious side effects - neutropenia (rare), CMV colitis, diarrhea due to *Clostridium difficile*, mycobacterial infections; rheumatological side effects - arthritis, myositis, polymyalgia rheumatica; dermatological side effects-vitiligo, lichen, dermatomyositis, Steven-Johnson syndrome; Ocular side effects - uveitis, optic nerve diseases, chorioretinal lesions. Management of patients varies depending on their complaints and possible side effects, but the most used is steroid treatment. Management of patients should be carried out in consultation with primary oncology doctors.

**Keywords:** Immunotherapy, side effects, emergency department

#### ÖZ

İmmünoterapiler son zamanlarda birçok kanser tipinde ( küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, renal hücreli kanser, malign melanom, hodgkin lenfoma gibi) tedavide önemli rol oynamaktadır. İmmüncheckpoint inhibitörleri reseptörlerine bağlandıklarında tümör dokusunda hücrelerin aşırı yanıt vermesini sağlayan sinyalleri önler ve inflamatuvar yanıt sürecinde oluşan doku hasarını sınırlar. Bu tedaviyi alan hastaların acil servis başvuruları da tedavinin yaygınlığı arttıkça artmaktadır. İmmünite ilişkili yan etkiler çok geniş bir spektrumu içermektedir. Kardiyak yan etkiler-myokardit ve buna bağlı oluşabilecek disritmiler, akut koroner sendrom, perikardiyal sıvı ve perikardit; torasik yan etkiler-pnömonitis, pulmoner hemoraji, sarkoid benzeri akciğer tutulumu, vaskülit, pulmoner tromboemboli; infeksiyöz yan etkiler - nütropeni (nadir), CMV koliti, *Clostridium difficile* e bağlı ishal, mikobakteriel infeksiyonlar; romatolojik yan etkiler- artrit, miyozit, polimiyalji romatika; dermatolojik yan etkiler-vitiligo, liken, dermatomyozit, Steven-Johnson sendromu; oküler yan etkiler- üveit, optik sinir hastalıkları, koryoretinal lezyonlar. Hastaların yönetimi yakınmalarına ve muhtemel yan etkiye bağlı olarak değişmektedir ama daha çok kullanılan steroid tedavidir. Hastaların yönetimi primer onkoloji doktorları ile konsülte edilerek yürütülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İmmünoterapi, yan etki, acil servis

Gönderim: 19 Aralık, 2023

Kabul: 25 Aralık, 2023

<sup>1</sup> Acil Tıp Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye.

**Sorumlu Yazar:** Nalan Metin Aksu, MD **Adres:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, Sıhhiye, Altındağ, Ankara. **Telefon:** +90 505 757 11 68 **e-mail:** nametaksu@yahoo.com.tr

**Atf için/Cited as:** Aksu NM, İnce EÖ. Side Effects of Immunotherapies and Management in the Emergency Department Anatolian J Emerg Med 2023;6(4):179-185. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1406954>

## Giriş

Kanser tedavisinde son 10 yıldır konvansiyonel kemoterapi ilaçları ile kombine veya tek olarak kullanılan ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlar doğrudan immün sistem üzerinden etki gösterdikleri için immünoterapi ilaçları (İTİ) olarak tanımlanmaktadır. Bu gruptaki ilaçların bir kısmı kanser harici immün sistemin sorumlu tutulduğu bazı sistemik hastalıklarda da (romatolojik hastalıklar, Crohn, Ülseratif Kolit vs.) son basamak ilaç olarak kullanılmaktadır.

İmmünoterapi ilaçlarının kullanıldığı maligniteler progresyonu hızlı ilerleyen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, malign melanom, renal hücreli kanser, hodgkin lenfoma, metastatik meme kanseri gibi kanser tipleridir. Şekil 1'de 2014 yılından 2021 yılı da dahil kullanımı onay alan İTİ ve endikasyon olan maligniteleri vardır (1). Türkiye'de ise Şubat 2017'de ilk olarak Nivolumab ruhsat almıştır ve Şubat 2022'de, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin ikinci basamak tedavisi olarak Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır.

## Etki Mekanizmaları

İTİ 2 çeşittir: 1) PD-1/PD-L1 proteinlerini içerir ve PD-1 inhibitörü olarak bilinir. 2) sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA-4) proteini içerir. 1. çeşite örnek nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab; 2. ilaç çeşidine örnek ise ipilimumab ve tremelimumab'dır. Bu ilaçlar ilgili reseptörlerine bağlanır ve bu bağlantı ile tümör dokusunda proliferasyonu sağlayan sinyaller önlenerek tümör proliferasyonu sınırlandırılır. Bu sınırlama ile de tümöre bağlı doku hasarının azaltılması sağlanır (2).

## Yan Etkiler

### Kardiyak Yan Etkiler

#### Miyokardit

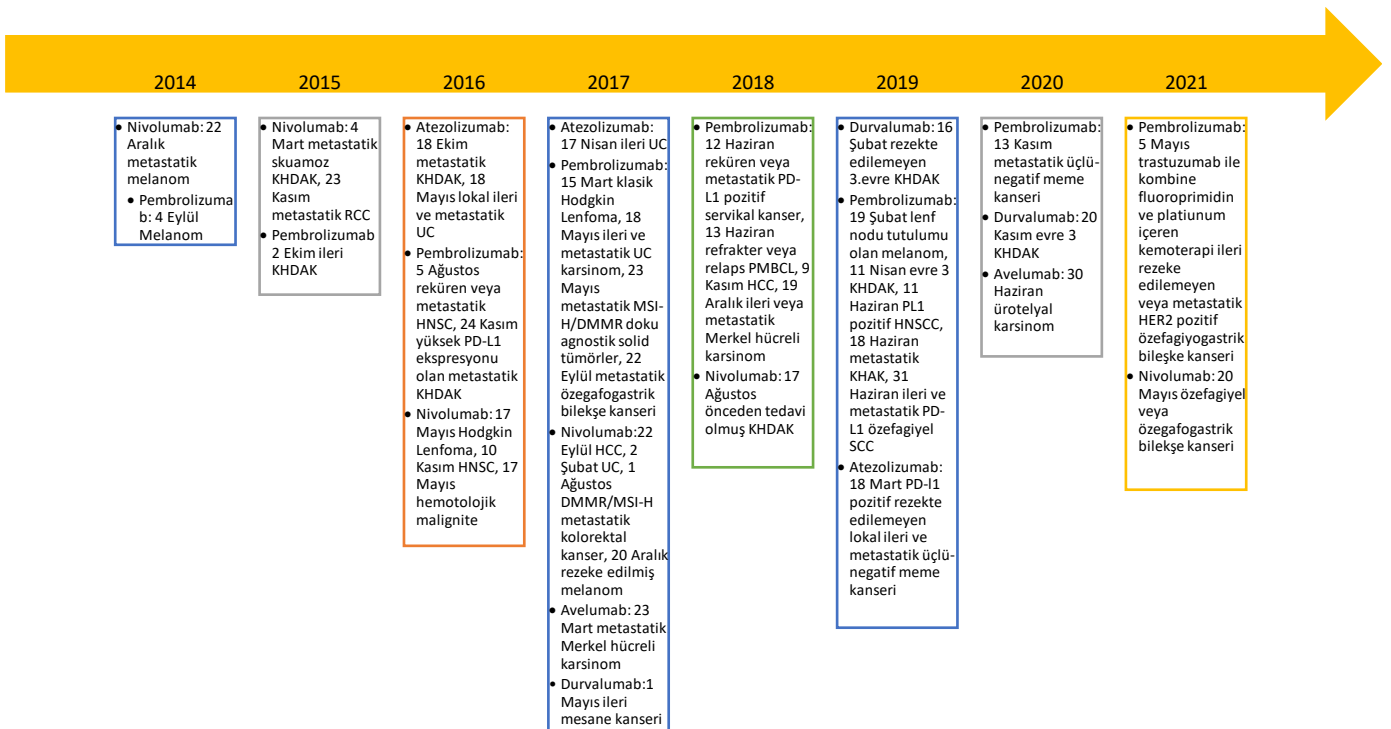
İlk farmakovijilans raporlarında tek İTİ ile tedavi olanlarda %0,06, ikili İTİ alan hastalarda ise oran %0,27 olarak yayınlanırken daha sonraki çok merkezli çalışmalar ile bu oranın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3,4). Tedavinin başlangıcından 34. gün- aylar sonra bile gelişebilir (5,6). İTİ ilişkili miyokarditin oluşum mekanizması için birçok in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmış olsa da tam olarak bir neden ileri sürülemez (7,8). Tablo 1'de Uluslararası Kardiyolojik Onkoloji Cemiyeti'nin 2021 yılında modifiye ederek üzerinde fikir birliğine vardığı İTİ ilişkili miyokarditin tanı kriterleri vardır.

Diğer kardiyolojik yan etkiler arasında akut koroner sendrom, perikardiyal hastalıklar, miyokardit ilişkiz yeni gelişen sol ventrikül disfonksiyonu veya disritmi, izole Troponin-I yüksekliği gibi durumlar sayılabilir ama bunların görülmesi miyokardit kadar sık değildir. Şekil 2'de İTİ sonrası kardiyolojik yakınma ile başvuran hastaların yönetimi özetlenmiştir (9).

### Torasik Yan Etkiler

#### İTİ ilişkili pnömonitis

İTİ ilişkili pnömonitis diyebilmek için hastada yeni gelişmiş solunum sıkıntısı bulguları, akciğer grafisinde yeni gelişmiş infiltrasyonlar ve bu infiltrasyonların infeksiyon kaynaklı olmadığını balgam veya bronkoalveoler lavaj kültüründe üretilmiş bir mikroorganizma olmaması gerekmektedir.



\* KHDAK= Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, RCC= renal hücreli karsinom, UC= ürotelyal karsinom, HNSC= baş-boyun skuamöz hücreli karsinom, HNSCC= baş boyun skuamöz hücreli karsinom, PMBL=Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma, KHAK= küçük hücreli akciğer kanseri

Şekil 1: 2014 yılından 2021 yılı da dahil kullanımı onay alan İTİ ve endikasyon olan maligniteleri

**Patohistolojik tanı**

Işık mikroskopisi ile kardiyak doku örneğinde multifokal inflamatuvar hücre infiltratları kardiyomiyosit kaybı

**veya klinik tanı<sup>a, b</sup>:**

Klinik şüpheye göre akut koroner sendrom veya akut infektif miyokardit dışlandıktan sonra troponin yüksekliği (yeni veya bazale göre belirgin değişiklik) ile eşlik eden bir majör kriter veya troponin yüksekliği (mevcut veya bazale göre belirgin değişiklik) ile eşlik eden iki minör kriter

**Major kriter**

Kardiyak MRG surto miyokarditi için tanısız (modifiye Lake Louise kriteri)

**Minör kriter**

- Klinik sendrom (şunlardan birini içeren: yorgunluk, kas güçsüzlüğü, miyalji, göğüs ağrısı, diplopi, pitozis, nefes darlığı, ortopne, alt ekstremitede ödem, çarpıntı, baş dönmesi (lightheadedness/dizziness), senkop, kardiyojenik şok)
- Ventriküler aritmi ve/veya yeni ileti sistem hastalığı
- Kardiyak sistolik fonksiyonda azalma  $\pm$  non-Takotsubo paterninde bölgesel duvar hareket bozukluğu
- Diğer immün-ilişkili yan etkiler, özellikle miyozit, miyopati, myasthenia gravis
- Kardiyak MRG'da düşündürülen bulgular (modifiye Lake Louise kriterlerinden hepsini değil ama bazılarını karşılayan)
- Kardiyak patolojide destekleyen bulgular (Işık mikroskopisi ile kardiyak doku örneğinde kardiyomiyosit kaybı olmaksızın multifokal inflamatuvar tüm infiltratlar)

Hem Troponin T hem de Troponin I kullanılabilir, ancak Troponin T concomitant miyositide yanlış artış gösterebilir.

<sup>a</sup> Klinik tanı tedavide gecikmeye neden olmaksızın kardiyak MRG veya mümkünse endomiyokardiyal biyopsi ile doğrulanmalıdır.

<sup>b</sup> Klinik olarak iyi olmayan hastada ileri doğrulama testleri beklenirken immunsupresyon tedavisi ivedilikle başlanmalıdır.

**Tablo 1. İTİ ilişkili miyokardit tanısı için 2021 Modifiye Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Birliği Konsensusu**

Yine hastanın çekilen toraks Bilgisayarlı tomografisi'nin mümkünse bir toraks spesifik çalışan radyolog tarafından yeni gelişen infiltrasyonların tümörün progresyonu veya tümör dokusunun lenfanjitik dağılımı olmadığına dair raporlanması gerekir (10).

Ortalama oluş süresi 2,8 ay (9 gün-19,2ay) iken insidansı %3-5 arasındadır ve mortalite oranı ise %10-17'dir (11). Risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içiciliği, eşlik eden akciğer hastalığı, daha önce akciğer bölgesine radyoterapi alma ve tümörün histopatolojik tipi yer alır.

Tanı İTİ ilişkili pnömonitis ise tedavide steroid başlanır (metilprednizolon ya da prednizolon) optimum bir doz yoktur ve tedavi doz azaltılarak kesilir. Steroid tedavisi de en az 1 ay olmak üzere hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenir. İTİ ilişkili pnömonitis dışında pulmoner tromboemboli, pulmoner hemoraji gibi torasik yan etkiler de görülebilir.

**Gastrointestinal Yan Etkiler****Enterokolit**

Sık görülen yan etkilerdendir. Mortalite geliştirme ihtimali düşüktür ama morbiditeyi etkiler ve hastanın tedavisinin aksamasına neden olabilir. İTİ ilişkili enterokoliti olan hastaların kolon biyopsilerinde çoğunluğu CD8 T hücreleri olan lenfositlerin masif invazyonu saptanmıştır (12). Hastalarda yeni ve ani başlangıçlı ve miktarı ve günlük sayısı fazla olan diyare ve kolik tarzı karın ağrısı yakınmaları vardır. İTİ ilişkili enterokolit düşünüp steroid tedavisi başlamadan önce gayta kültürü ve spesifik olarak *Cl.difficile* testi istenmelidir. İTİ ilişkili enterokolit tanısı için spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Bir çalışmada abdomen bilgisayarlı tomografinin tanıda %85,2 sensitivite, %75 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (13). İTİ ilişkili diyare ile başvuran hastanın yönetimi Şekil 3'te verilmiştir (14).

**Romatolojik Yan Etkiler**

İTİ sonrası iskelet-kas sistemini içeren ağrı yakınması ile başvuran hastada öncelikle hangi organların (eklem, kas, tendon) etkilendiğini belirlemek gerekir. Tablo 2'de İTİ ilişkili romatolojik yan etkilerin yönetiminde yaklaşımlar özetlenmiştir (15).

**Dermatolojik Yan Etkiler**

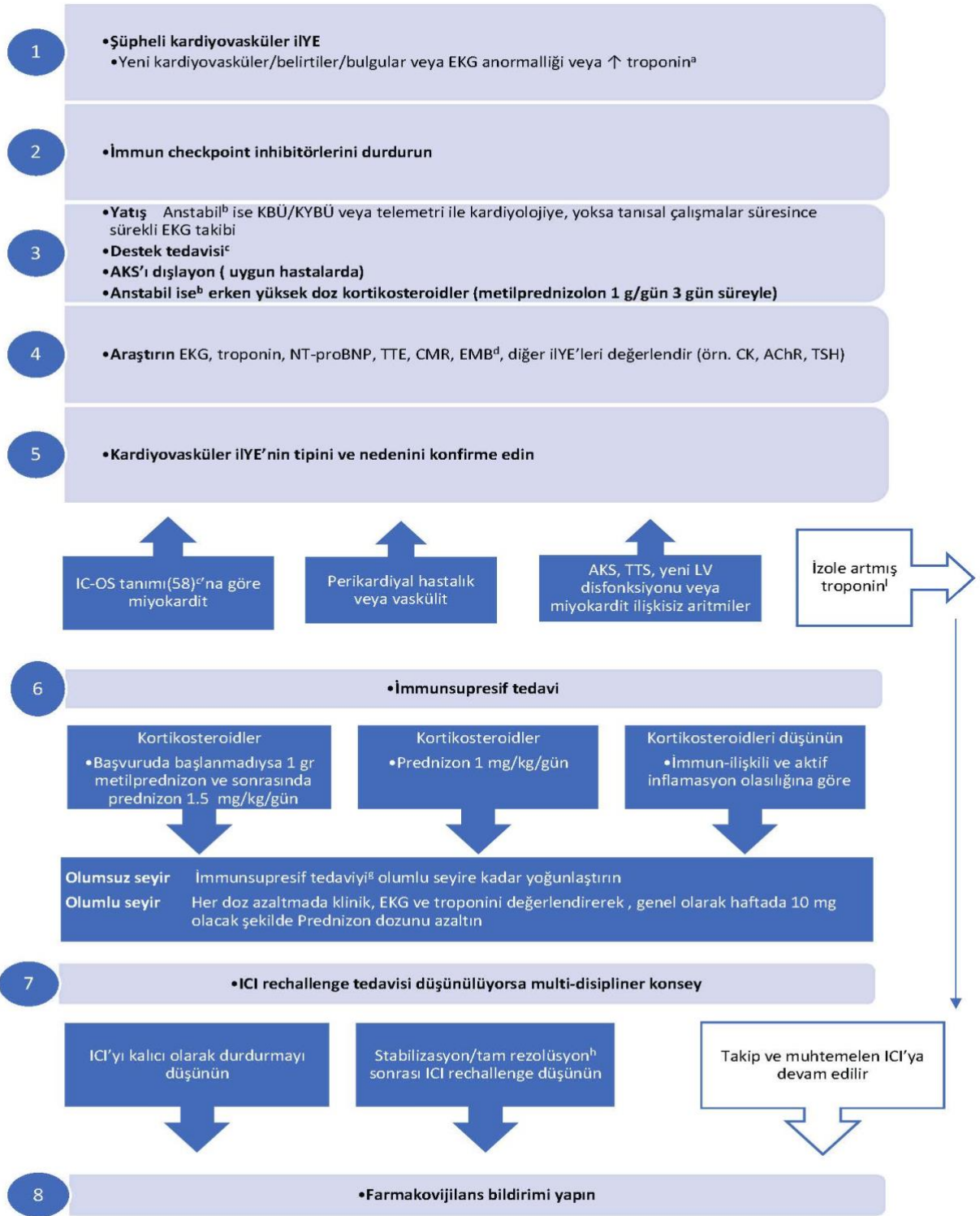
İTİ ilişkili dermatolojik yan etkiler Şekil 4'de şematize edilmiştir (16).

**Endokrinolojik Yan Etkiler****Tiroid Disfonksiyonu**

İTİ ilişkili tiroid disfonksiyonlarından tirotoksikoz insidansı %2,9 iken hipotiroidi insidansı %6,6'dır (17). Tirotoksikoz iki şekilde karşımıza çıkar: destruktif tiroidit ve hipertiroidizm (Graves Hastalığı). Bu yan etkiden sorumlu olan tiroid bezinin daha çok lenfosit olmak üzere inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonudur. İTİ başlanmasından 1-2 ay sonra tiroid disfonksiyonları başlayabilir. Bu yüzden İTİ alan hastalarda ilk 6 ay, aylık tiroid fonksiyonlarını test etmek gerekir (TSH, T4) (18).

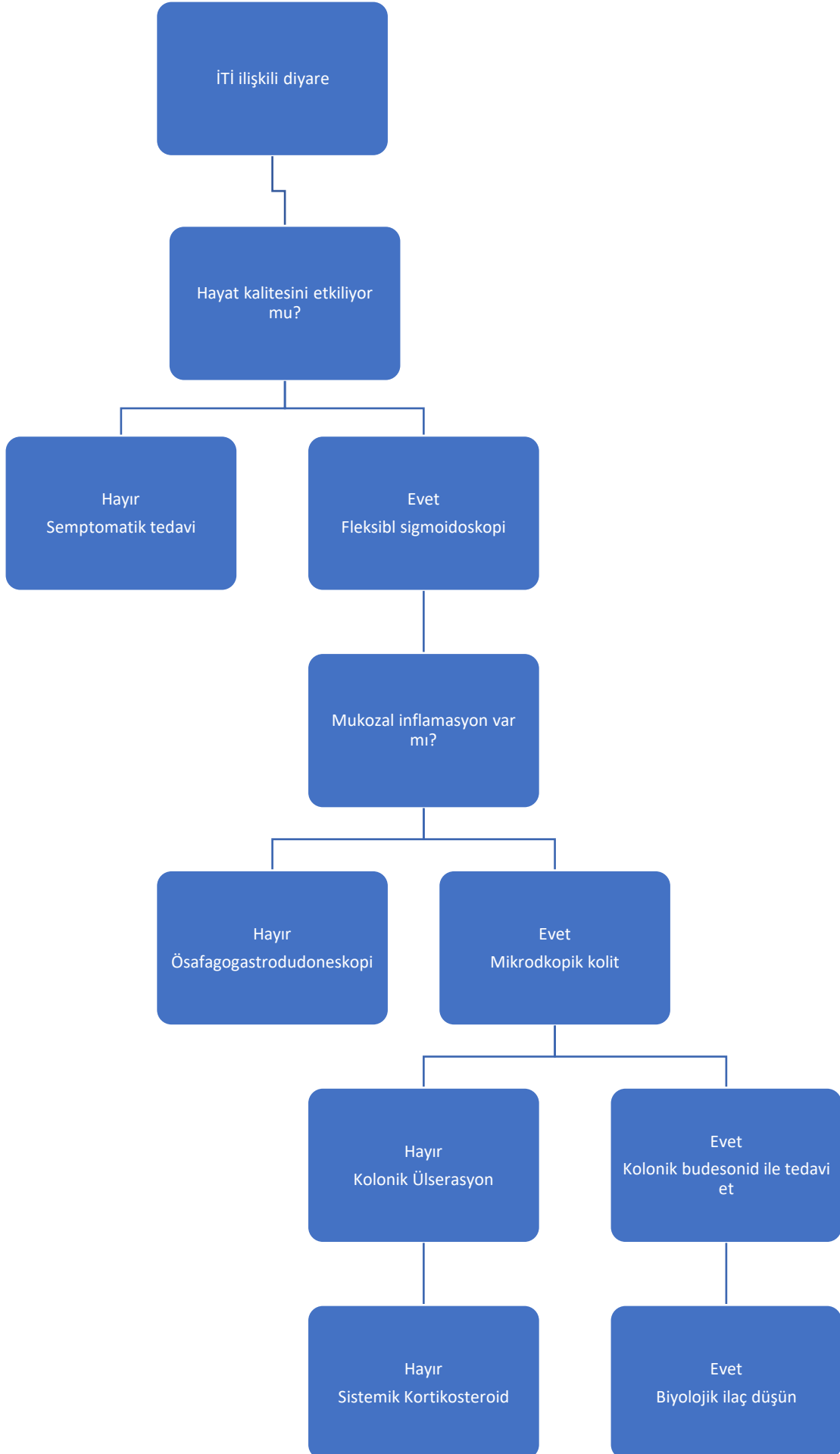
**Oküler Yan Etkiler**

İTİ ilişkili intraoküler inflamasyon, koryoretinal lezyonları, üveit, nörooftalmik komplikasyonlar görülebilir. Ama bu yan etkilerin gelişmesi akut değil, ilerleyici süreçte olur (19). Sonuç olarak kanser tedavisi olarak İTİ alan ve yukarıda bahsedilen yakınmalarla başvuran hastalarda bunun ilaç yan etkisinden kaynaklanabileceğini ön görmek, tetkik ve hasta yönetimini buna göre yürütmek ve mümkünse hastanın onkoloğuyla iletişime geçerek hastanın tedavi planını beraber yapmak acil servis doktorları için önemlidir.



\* AKS: akut koroner sendrom, KBÜ: koroner bakım ünitesi, CK:kreatin kinaz, AchR:asetilkolin reseptör antikorları, CMR:kardiyak magnetik rezonans, EMB:endomiokardiyal biyopsi, ilYE: immün-ilişkili yan etki, ICI:immün checkpoint inhibitörü, NT-proBNP: N-terminal-pro-brain-natriüretic-peptide, SBM:iskelet kası biyopsisi, TSH: tiroid stimüle edici hormon, TTE: transtorasik ekokardiyografi, TTS: takotsubo sendromu

**Şekil 2:** İTİ sonrası kardiyolojik yakınma ile başvuran hastaların yönetimi

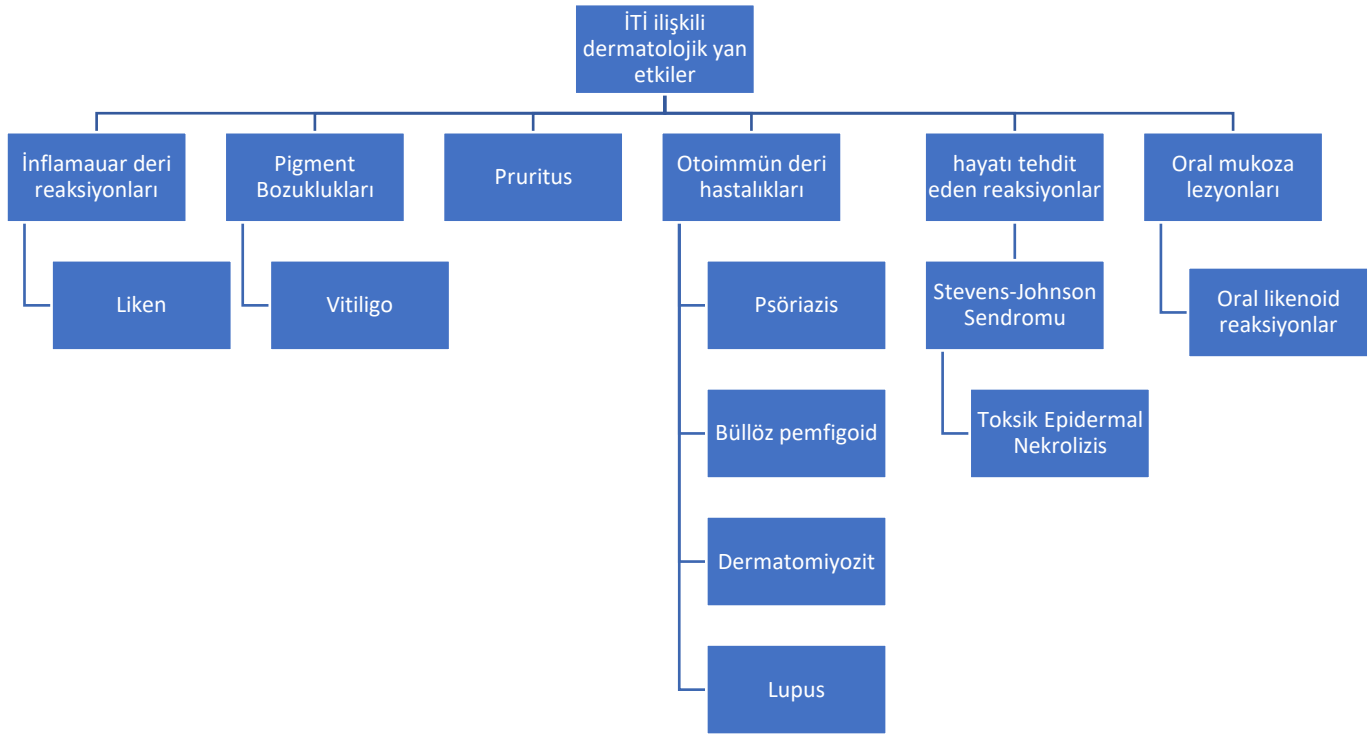


**Şekil 3:** İTİ ilişkili diyare ile başvuran hasta yönetimi

	Klinik Muayene	Laboratuvar	Tedavi		
			1. Düzey	2. Düzey	3-4. Düzey
Artrit	Küçük eklemlerde (MCP, PIP, bilekler), tendonlarda (örn. bilek, patella, kuadriceps, tricepsin) şişlik açısından değerlendir	CBC, ESR, CRP, RF, CCP, ANA	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, intra-artiküler enjeksiyon</li> <li>Gerekilyorsa Prednizon 5-10 mg</li> <li>Steroidler kesilemiyorsa, hidroklorokin, sülfalazin düşünün</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, intra-artiküler enjeksiyon</li> <li>Prednizon 10-30 mg</li> <li>Steroidler kesilemiyorsa, hidroklorokin, sülfalazin, TNFi, IL-6Ri düşünün</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, intra-artiküler enjeksiyon</li> <li>Prednizon 30-60 mg</li> <li>Steroidler hızlıca kesilemiyorsa, TNFi, IL-6Ri, MTX düşünün</li> </ul>
	Eklem dışı bulgular (örn. psöriazis)		İTİ'ya devam edin	İTİ'yu durdurun, prednizon 10 mg veya daha az olduğunda İTİ rechallange yapın	İTİ'yu durdurun
PMR	Omuz ve kalçada ROM'da ağrı GCA belirtileri açısından değerlendirin (baş ağrısı, temporal arter hassasiyeti)	CBC, ESR, CRP, RF, CCP	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, subakromiyal enjeksiyon</li> <li>Prednizon 5-20 mg/gün</li> <li>Steroidler kesilemiyorsa, hidroklorokin, MTX düşünün</li> <li>İTİ'ya devam edin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, Prednizon 20-40 mg</li> <li>Steroidler kesilemiyorsa, MTX, IL-6Ri düşünün</li> <li>İTİ'yu durdurun</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, Prednizon 40-60 mg</li> <li>Steroidler kesilemiyorsa, IL-6Ri düşünün</li> <li>İTİ'yu durdurun</li> </ul>
Aktif OA	Daha önce OA'den etkilenen eklemlerde ağrı, genellikle kalça veya dizde	X-ray İnflamatuvar artrit, kristal hastalığını dışlamak için eklem aspirasyonu	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, intra-artiküler enjeksiyon (kalça eklemindeyse US eşliğinde)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, intra-artiküler enjeksiyon (kalça eklemindeyse US eşliğinde)</li> <li>Prednizon 5-10 mg/gün düşünün</li> <li>Ortopedi konsültasyonu düşünün</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAİİ, intra-artiküler enjeksiyon (kalça eklemindeyse US eşliğinde)</li> <li>Prednizon 10-20 mg/gün düşünün</li> <li>Ortopedi konsültasyonu düşünün</li> </ul>
Sikka	Oral mukozada kuruluk, parotis bezinde şişlik, gözlerde yabancı cisim hissi (Bül veya ülserasyon varlığı sikkayı değil pemfigoidi düşündürür)	CBC, ESR, CRP, ANA, RF, SSA (Ro), SSB (La) antikoları	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sevimelin veya prilorpin</li> <li>İTİ'ya devam edin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizon 10-30 mg/gün</li> <li>İTİ'yu durdurun; steroid dozu yeterince düşürülebilirse devam edilebilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizon 1 mg/ kg</li> <li>İTİ'yu durdurun</li> </ul>
Miyozit	Kas, eklem ve mörolojik muayene, disfaji, disfori, ekstraoküler kas fonksiyonları açısından değerlendirin Deri muayenesi (dermatomiyoziti düşünün)	CK, troponin, transaminazlar, CBC, ESR, CRP, antistiated kas, asetilkolin reseptör ve miyozit antikör paneli Ekokardiyografi ve EKG; eşlik eden miyokardit varlığını araştırmak için solunum yetmezliği bulguları varsa NIFs, Disfaaji varsa yutma fonksiyon değerlendirme EMG, MRG ve/veya kas biyopsisi düşünün	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sadece miyalji varsa NSAİİ kullanılabilir</li> <li>CK artışı var ancak kas güçsüzlüğü yoksa prednizon 10-20 mg/gün</li> <li>Kas güçsüzlüğü varsa 2. düzey gibi tedavi edin</li> <li>İTİ'ya devam edin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizon 0.5-1 mg/kg/gün</li> <li>Romatoloji ve/veya nöroloji konsültasyonu</li> <li>Troponin artışı varsa kardiyoloji konsültasyonu</li> <li>İTİ'yu durdurun; kardiyak veya bulbar tutulum yoksa re-challenge düşünülebilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metilprednizolon 1 g IV ve sonrasında 1 mg/kg, IVIG veya PLEX düşünün</li> <li>Metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil düşünün</li> <li>Yanıt vermezse rituximab düşünün.</li> <li>Romatoloji ve/veya nöroloji konsültasyonu</li> <li>Troponin artışı varsa kardiyoloji konsültasyonu</li> <li>İTİ'ya devam etmeyin</li> </ul>

PMR, polimiyalji romatika; OA Osteoartrit.

**Tablo 2:** İTİ ilişkili romatolojik yan etkilerin yönetiminde yaklaşım



**Şekil 4:** İTİ ilişkili dermatolojik yan etkiler

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

**Finansal Destek:** Yazının hazırlanmasında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Yazarlık Katkısı:** Yazarlar yazının hazırlanmasında eşit oranda katkı sunmuşlardır.

**Etik Beyan:** Yazarlar araştırma ve yayın etiğine uyduklarını beyan eder.

#### Kaynaklar

- Bhardwaj M, Chiu MN, Pilkhwal Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2022 Mar;41(1):73-90. doi: 10.1080/15569527.2022.2034842.
- Castillo RM, Sandefur BJ, Finch AS, Richter MD, Thanarajasingam U. Clinical Presentations and Outcomes of Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors Presenting to the Emergency Department. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021 Oct 30;5(6):1029-1035.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158-168.
- Waliansy S, Neal JW, Reddy S, et al. Myocarditis Surveillance with High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *JACC CardioOncol*. 2021 Mar;3(1):137-139.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764.
- Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2020 Jan;8(1):e000261.
- Baik AH, Oluwole OO, Johnson DB, et al. Mechanisms of Cardiovascular Toxicities Associated With Immunotherapies. *Circ Res*. 2021 May 28;128(11):1780-1801.
- Wei SC, Meijers WC, Axelrod ML, et al. A Genetic Mouse Model Recapitulates Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis and Supports a Mechanism-Based Therapeutic Intervention. *Cancer Discov*. 2021 Mar;11(3):614-625.
- Thuny F, Naidoo J, Neilan TG. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4458-4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac456.
- Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1416-1423.
- Zhang Q, Tang L, Zhou Y, He W, Li W. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Understanding in Characteristics, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2021 May 28;12:663986.
- Zhang ML, Neyaz A, Patil D, Chen J, Dougan M, Deshpande V. Immune-related adverse events in the gastrointestinal tract: diagnostic utility of upper gastrointestinal biopsies. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):233-243.
- Garcia-Neuer M, Marmarelis ME, Jangi SR, Luke JJ, Ibrahim N, Davis M, Weinberg J, Donahue H, Bailey N, Hodi FS, Buchbinder EL, Ott PA. Diagnostic Comparison of CT Scans and Colonoscopy for Immune-Related Colitis in Ipilimumab-Treated Advanced Melanoma Patients. *Cancer Immunol Res*. 2017 Apr;5(4):286-291.
- Dougan M. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immunotherapy: Current Management and Future Perspectives. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Mar 17;22(4):15.
- Ghosh N, Bass AR. Rheumatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022 May;48(2):411-428.
- Bhardwaj M, Chiu MN, Pilkhwal Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2022 Mar;41(1):73-90.
- Iwama S, Kobayashi T, Yasuda Y, Arima H. Immune checkpoint inhibitor-related thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022 May;36(3):101660.
- Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. Society for Endocrinology Endocrin Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018 Jul;7(7):G1-G7.
- Wladis EJ, Kambam ML. Ophthalmic complications of immune checkpoint inhibitors. *Orbit*. 2022 Feb;41(1):28-33.