

免疫检查点抑制剂不良反应的诊断与处理

张园园¹, 刘屹^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院肿瘤内科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年5月25日; 录用日期: 2025年6月17日; 发布日期: 2025年6月26日

摘要

近十年, 免疫疗法的兴起为癌症病人带来了福音, 特别是免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)彻底开拓了癌症治疗的新局面。免疫疗法的主要目标是使抗肿瘤细胞恢复和加强免疫识别及消除恶性肿瘤细胞的能力, 其中以细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (Cytotoxic T lymphocyte associated antigen4, CTLA-4)和程序性死亡蛋白-1 (Programmed death protein1, PD-1)、程序性死亡蛋白配体-1 (Programmed death protein ligand-1, PD-L1)为代表药物。随着越来越多ICIs药物在临床获批使用, 获益同时, 伴随的是产生一系列的免疫相关不良事件(Immune-related adverse events, irAEs), 临床约40%的肿瘤患者使用ICIs后会出现皮疹、肺炎、结肠炎、肝炎、甲状腺炎等各种irAEs。其中皮肤、肠道、内分泌、肺部和肌肉骨骼系统的irAEs相对常见, 而心血管、血液、肾脏、神经和眼部的irAEs则较为少见, 因此需要临床医生高度警惕。本文对ICIs引起的相关不良反应, 按系统分类进行综述, 目的使临床医生对irAEs的临床表现、诊断与处理以全面了解。

关键词

免疫检查点抑制剂, 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4, 程序性死亡蛋白-1, 程序性死亡蛋白配体-1, 免疫相关不良事件, 诊断与治疗

Diagnosis and Management of Adverse Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors

Yuanyuan Zhang¹, Yi Liu^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Medical Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 25th, 2025; accepted: Jun. 17th, 2025; published: Jun. 26th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 张园园, 刘屹. 免疫检查点抑制剂不良反应的诊断与处理[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1609-1616.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561895

Abstract

Over the past decade, the emergence of immunotherapy has brought new hope to cancer patients, particularly as immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized the landscape of cancer treatment. The primary objective of immunotherapy is to restore and enhance the ability of anti-tumor cells to recognize and eliminate malignant cells, with cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4), programmed death protein-1 (PD-1), and programmed death protein ligand-1 (PD-L1) serving as representative therapeutic targets. However, alongside the increasing clinical approval and utilization of ICIs, their benefits are accompanied by a spectrum of immune-related adverse events (irAEs). Approximately 40% of cancer patients receiving ICIs develop various irAEs, including rash, pneumonitis, colitis, hepatitis, and thyroiditis. Cutaneous, gastrointestinal, endocrine, pulmonary, and musculoskeletal irAEs are relatively common, while cardiovascular, hematologic, renal, neurological, and ocular irAEs occur less frequently, necessitating heightened clinical vigilance. This review systematically categorizes and summarizes ICI-associated adverse reactions by affected organ systems, aiming to provide clinicians with a comprehensive understanding of the clinical manifestations, diagnosis, and management of irAEs.

Keywords

Immune Checkpoint Inhibitors, Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4, Programmed Death Protein-1, Programmed Death Protein Ligand-1, Immune-Related Adverse Events, Diagnosis and Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在过去的十年里, 免疫疗法迎来了突飞猛进的进步, 在利用免疫系统靶向癌症治疗方面取得了可喜的成果。ICIs 是一种单克隆抗体, 通过阻断免疫检查点(如 CTLA-4、PD-1 或其配体 PD-L1), 从而逆转免疫逃逸或逃避, 发挥抗肿瘤的作用。随着第一个 CTLA-4 单抗伊匹单抗(ipilimumab)的问世, 彻底改变了晚期黑色素瘤患者的预后, 人们越发意识到开发新的 ICIs 药物的重要性。随之, PD-1 及 PD-L1 药物也证实显著改善了黑色素瘤及其他一些晚期恶性肿瘤病人的预后, 作为新型肿瘤免疫治疗手段, ICIs 有着显著临床获益, 延长了总生存期(overall survival, OS) [1] [2]。自 2018 年起, 中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)陆续批准了 13 种 ICIs 在多种肿瘤中使用, 覆盖非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、小细胞肺癌、黑色素瘤、肝细胞癌、食管癌、胃癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌和胸膜间皮瘤等。由 ICIs 药物引起的不良事件, 包括免疫相关不良反应(irAEs)、输液反应和脱靶反应。ICIs 引起的 irAEs 是由于免疫系统过度激活, 不仅可杀伤肿瘤细胞, 还可导致其他部位自身炎症反应[3], 临床约 40%的肿瘤患者使用 ICIs 后会出现皮疹、肺炎、结肠炎、肝炎、甲状腺炎等各种 irAEs。其中皮肤、肠道、内分泌、肺部和肌肉骨骼系统的 irAEs 相对常见, 而心血管、血液、肾脏、神经和眼部的 irAEs 则较为少见[4]。随着 irAEs 接连报道, 本综述将按系统分类进行总结归纳, 方便临床医生观看。目前临床对于 ICIs 相关不良反应分级多采用美国《常见不良事件评价标准(CTCAE 术语)》, 根据严重程度分为 1~5 级(本文中也采用此分级) [5]: 1 级: 轻度, 无症状或轻微; 仅为临床或诊断所见;

无需治疗; 2级: 中度, 需要较小, 局部或非侵入性治疗; 与年龄相当的工具性日常活动受限; 3级: 严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命; 导致住院或者延长住院时间; 致残; 自理性日常生活活动受限; 4级: 危及生命; 需要紧急治疗; 5级: 与 AE 相关的死亡。

2. 皮肤

皮肤相关 irAEs 是最常见的不良反应(高达 30%~60%), 往往也是最早出现。CTLA-4 单抗发生率高于 PD-1/PD-L1 单抗, 但联合用药发生率最高[6]。皮肤相关 irAEs 往往因所使用 ICIs 药物不同而产生不同的皮损类型。CTLA-4 单抗常表现为躯干及四肢的麻疹状皮疹, 常累及上躯干发病, 向心性扩散, 并伴有瘙痒。而 PD-1/PD-L1 单抗最常见皮肤不良反应包括地衣样皮疹、湿疹、白癜风和瘙痒。近期也有更严重的皮肤毒性包括中毒性表皮坏死松解(Toxic epidermal necrosis release, TEN)和伴嗜酸粒细胞增多症和全身症状的药疹(Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)相关报道, 但较为罕见[7]。对于已出现皮肤 irAEs, 往往需要皮肤科专科医师协助判断, 监测受累皮肤和病变类型, 摄影记录, 如有指征, 应行皮肤活检[8]。对于 1 级患者, 往往无需停止 ICIs 治疗, 局部应用类固醇激素即可缓解; 对于 2 级患者, 仍可继续 ICIs 治疗, 并给予泼尼松/甲基强的松龙 0.5 mg/kg/d, 若合并其他症状, 可联合抗组胺药、皮肤润肤剂、窄带紫外线 B (UVB) 光疗等; 而 3 到 4 级患者, 需要住院治疗, 使用泼尼松/甲基强的松龙 1 mg/kg/d, 此时需中断 ICIs 治疗, 此时需要皮肤科医师会诊, 行皮肤活检[9]。

3. 消化

ICIs 引起的第二大 irAEs 涉及胃肠道, 可导致腹泻、结肠炎或肝炎。也有相关急性胰腺炎的报道, 但极为罕见。

3.1. 结肠炎和腹泻

胃肠道症状包括腹泻和结肠炎, 通常出现在 ICIs 治疗后 6~8 周, 但也可能出现在治疗后数月甚至停药后。CTLA-4 单抗发生率高于 PD-1/PD-L1 单抗, 联合治疗发生率最高。患者可出现不典型消化道症状, 如腹痛、腹泻、里急后重, 便血等。因此要求临床医生在 ICIs 治疗前常规询问患者既往胃肠道状况及近期有无明显变化[10]。对于腹泻的诊断, 需要排除感染性病因。相关研究表明, 粪便测试, 如乳铁蛋白或钙保护蛋白, 可能成为新的肠道炎症预测指标[11]。对于结肠炎的诊断, 主要是排除性诊断, 可考虑腹部增强 CT 及结肠镜协助评判。对于 1 级患者, 暂停 ICIs 治疗, 调整饮食, 可使用洛哌丁胺/阿托品等对症治疗; 2 级患者, 停 ICIs 治疗, 给予泼尼松/甲基泼尼松龙 1~2 mg/kg/d; 3 到 4 级患者, 需紧急住院治疗, 补液, 静滴甲泼尼龙 1~2 mg/kg/d, 病情平稳后激素缓慢减量, 对于类固醇难治患者, 可考虑使用免疫抑制剂(抗肿瘤坏死因子- α), 如英夫利昔单抗治疗[12]。

3.2. 肝炎

约 2%~10% 患者在接受 ICIs 治疗后出现肝脏毒性, 大多症状轻微[13]。通常发生在治疗后 8~12 周。CTLA-4 单抗发病率高于 PD-1/PD-L1 单抗, 但均低于联合治疗。患者通常无自觉症状, 偶然肝功能检测时发现丙氨酸转氨酶(ALT)/天冬氨酸转氨酶(AST)升高。ICIs 诱导的肝脏毒性的诊断是一个排除性过程, 应排除肝炎病毒感染、酒精和药物或自身免疫性相关的肝损伤。要求临床医生在 ICIs 治疗前常规监测转氨酶及胆红素水平。根据转氨酶与异常值倍数关系可分为轻、中、重度。轻度患者, 考虑停用 ICIs 及一切可能导致肝损害药物, 密切监测肝酶及胆红素变化; 中度患者, 需更加频繁监测肝功能, 3~5 天监测一次, 可考虑给予泼尼松 0.5 mg/kg/d; 重度患者, 给予泼尼松 1~2 mg/kg/d, 对于难治性肝炎, 可在治疗中加入免疫抑制剂(麦考酚酯), 但需切记, 英夫利昔单抗不应用于 ICIs 相关肝炎治疗, 因为它有可能诱发暴发

性肝炎[14]。

4. 心血管

心血管 irAEs 并不常见, 但 50% 的死亡率仍值得人们警惕, 症状包括: 心肌炎、心肌病、心包炎和心律失常, 其中以心肌炎最为常见。近期也有报道称, ICIs 与 Takotsubo 心肌病及增加动脉粥样硬化的风险密切相关[15][16]。Takotsubo 综合征(Takotsubo syndrome, TTS)是一种近期被广泛报道的非缺血性心肌病, 自 1983 年日本广岛市医院描述了首例 TTS, 使得该病逐渐被人们所重视。其特征是冠状动脉在无解剖病变的情况下出现的急性可逆性左心室功能不全, 临床上酷似急性冠状动脉综合征, 多数表现为胸痛、呼吸困难和晕厥。心电图常显示 ST 段抬高或压低、T 波倒置和 QT 间期延长。多数 TTS 患者肌酸激酶、肌钙蛋白等心肌损伤标记物升高。TTS 确切发病机制尚不清楚, 可能与交感神经兴奋、心肌缺血、血源性儿茶酚胺心脏毒性、肾上腺素诱导的信号转导和自主神经障碍等几种假说有关。Takotsubo 心肌病在 ICIs 相关心血管 irAEs 被广泛报道, 其发病率及凶险性值得临床医生重视[17]。

心肌炎是最常见的心血管 irAEs, 中位发病时间为 17~34 天, 与单药治疗相比, ICIs 联合治疗后导致心肌炎更严重。心肌炎症状往往无特异性, 多表现为胸痛、气短、疲劳或心律不齐等, 严重时也会出现晕厥和心源性猝死[18]。其潜在危险因素包括男性、呼吸睡眠暂停症、BMI 升高和既往放疗史。临床一旦高度怀疑 ICIs 相关心肌炎时, 应立即完善包括心电图、心脏生物标志物(肌钙蛋白等)和胸部 X 线。Escudier 等人的研究中, 证明肌钙蛋白 T 升高可用来识别风险高的心肌炎患者。超声心动图有助于评估左心室的功能, 但心脏磁共振在 T1、T2 序列出现心肌炎症和坏死的表现以及晚期钆增强方面更为明确。心脏活检是诊断 ICIs 性心肌炎金标准, 常表现为淋巴细胞及巨噬细胞浸润伴心肌纤维化[19]。一旦确诊 ICIs 相关心肌炎, 不论级别, 均应永久停用 ICIs, 并开始大剂量的类固醇冲击治疗, 静脉注射甲泼尼龙(1 g/d/kg), 如果情况好转, 改为口服泼尼松(1 mg/kg/d), 根据患者临床表现及生物标志物改善, 4~6 周内缓慢减量。多项研究证实, 高初始剂量和早期使用皮质类固醇激素与心肌炎患者预后密切相关, 对于应用类固醇激素 24~48 小时未得到改善的患者, 可加用免疫抑制剂如: 吗替麦考酚酯和他克莫司等二线药物。在一项 Joe-Elie Salem 等人的新近报道中, abatacept (一种 CTLA-4 激动剂), 在严重类固醇难治性心肌炎患者中取得了很好的疗效[20]。

5. 内分泌

内分泌系统 irAEs 最常累及甲状腺及垂体, 罕见累及肾上腺及胰岛的 β 细胞, 一经诊断, 需要终身激素替代治疗。因此要求在使用 ICIs 前常规监测甲状腺及垂体相关激素, 并在用药期间根据激素水平变化, 每 4~6 周监测一次[21]。

5.1. 甲状腺

甲状腺相关 irAEs 较为常见, 中位发病时间不明确, 但通常发生较晚, PD-1/PD-L1 单抗发生率高于 CTLA-4 单抗, 联合治疗发生率最高。临床症状多以甲状腺功能减退为主, 多数患者没有症状或症状轻微, 处于亚临床状态, 严重可表现为疲劳、便秘、情绪低落或体重增加[22]。部分患者有甲状腺炎所致甲状腺功能亢进逐渐过渡到甲状腺功能减退过程。促甲状腺激素(TSH)是首选且敏感的检测方法, 如果 TSH 明显升高(>10 uIU/ml), 则无需进一步检测, 直接开始甲状腺激素替代治疗。甲状腺功能异常的患者, 通常无需停用 ICIs 治疗。如出现严重甲状腺毒症, 立即使用 β 受体阻滞剂(普萘洛尔 10~20 mg)以快速缓解症状。由于大多数甲状腺毒症患者会逐渐进展为甲状腺功能减退症(平均时间为 6 周), 因此建议每 4~6 周复查一次甲状腺功能。如果患者出现甲状腺功能减退症, 立即激素替代治疗[23]。

5.2. 垂体

垂体相关 irAEs, CTLA-4 单抗发生率高于 PD-1/PD-L1 单抗, 低于联合治疗。患者多表现出垂体炎及垂体功能减退的相关症状, 包括头痛、恶心、呕吐、畏光、疲劳, 可能出现低血压。垂体功能减退可通过相关激素测定明确, 清晨低皮质醇(UFC)和低促肾上腺皮质激素(ACTH)提示继发性肾上腺功能不全, 低促甲状腺激素(TSH)和低游离 T4 (FT4)水平提示继发性甲状腺功能减退, 低睾酮(男性)或雌二醇(女性)、卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平提示继发性性腺功能减退。头痛还需行头颅 MRI, 以了解垂体肿大的程度, 并且排除脑转移。根据内分泌评估的结果, 一般在症状缓解前及激素替代前需要暂时停用 ICIs 治疗, 低皮质醇患者需要使用氢化可的松, 促甲状腺功能不全患者可以用左旋甲状腺素替代治疗, 促性腺功能不全男性睾酮治疗, 绝经前女性用雌二醇/孕激素治疗[24]。

6. 神经

神经相关 irAEs 相对罕见, 发病中位时间为 6 周。PD-1/PD-L1 单抗的发生率高于 CTLA-4 单抗, 低于联合治疗。最常见的神经系统 irAEs 是脑炎、无菌性脑炎、重症肌无力、吉兰 - 巴雷综合征和周围神经病变[25]。ICIs 相关免疫性脑炎的临床表现多样化、无特异性, 接受 ICIs 治疗的患者出现癫痫发作、精神行为异常, 认知功能障碍、言语功能障碍、意识水平下降等均应考虑 ICIs 相关自身免疫性脑炎的可能, 因此诊断难度较大。吉兰 - 巴雷综合征(Guillain Barre Syndrome, GBS), 是一种由免疫介导的急性炎性周围神经病。其特征性症状为对称性的肢体无力及麻木以及出现戴手套和穿袜子样感觉缺失症状。吉兰 - 巴雷综合征的病因可能与感染和免疫反应有关, 其发生率在全球范围内的男性和年长的人群中稍高。需要完善认知功能检查、腰椎穿刺病原学检查、肌电图等。如怀疑神经相关 irAEs, 应迅速开始大剂量强的松 0.5~2 mg/kg/d, 可以停止和逆转神经系统并发症。当出现严重的 3 级或 4 级神经毒性, 永久停用 ICIs, 给予甲泼尼龙 1~2 mg/kg/d [26]。

7. 血液

血液系统 irAEs 相当罕见, 相关的报道也甚少, 发病率仅 0.6%, 发病中位时间为 6 周, 其中血小板和白细胞减少是最常见的症状, 其次是贫血, 罕见的如噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症、再生障碍性贫血、获得性血友病和凝血功能障碍也有报道。诊断需要临床医生提高警惕, 定期监测血常规变化, 必要时骨髓检查。严重病例需要停用 ICIs 药物, 治疗可能需要除皮质类固醇外加用免疫抑制剂治疗[27]。

8. 眼

眼部 irAEs 也相对罕见, 若未及时发现, 可能会累及视力, 中位发病时间为 35 天, 与 PD-1/PD-L1 单抗相比, CTLA-4 单抗治疗发生眼部 irAEs 明显低的多, 联合治疗相对更高。最常见的眼部 irAEs 包括葡萄膜炎、干眼症、视神经炎和累及眼部的重症肌无力[28], 其中最常见的是葡萄膜炎, 眼部改变需要专业眼科医生来评估, 进行全面视力检查, 对于葡萄膜炎治疗, 1 级或 2 级患者需要暂停 ICIs, 在眼科医师指导下, 包括眼部使用加全身泼尼松治疗, 待症状好转后, 可恢复 ICIs 治疗, 对 3 级患者需要永久停用 ICIs, 干眼症患者可使用人工泪液、小剂量泼尼松治疗[29]。

9. 呼吸

肺部 irAEs 报道明显增多, 发病率约为 2.7%, 中位发病时间为 3.5 个月。PD-1/PD-L1 单抗发生率高于 CTLA-4 单抗。肺炎患者最常表现为咳嗽、咳痰、呼吸困难, 较少出现发烧。潜在的危险因素包括吸烟史、放疗史、肥胖和 ICIs 开始晚[30]。肺部 irAEs 需要与肿瘤进展、肺部感染及肺栓塞进行鉴别。因

此, 强烈建议高分辨率计算机断层扫描(HRCT)检查, 主要表现为磨玻璃样改变、机化性肺炎等混合现象。早期使用支气管镜行支气管肺泡灌洗及活检也有助于病因鉴别, 组织内或灌洗液内可见淋巴细胞比例增高和 T 细胞浸润。对于无症状的 1 级患者, 暂时不用停止 ICIs, 定时监测血氧饱和度及完善胸部 CT 评估; 对于 2 级患者应停止 ICIs 治疗, 在 CT 基础上, 可行支气管镜检查, 并给予泼尼松 1~2 mg/kg/d; 对于 3~4 级患者需要紧急住院治疗, 建议泼尼松(1~2 mg/kg/d), 如效果不佳, 加用英夫利昔单抗[31]。

10. 肾脏

肾脏相关 irAEs 最常见的是急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI), 其组织学特征为急性间质性肾炎(Acute interstitial nephritis, AIN)。临床表现无特异性, 可表现血尿, 蛋白尿及少尿等。已有相关报道称质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPIs)或非甾体抗炎药(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的联合治疗会引发 ICIs 诱导的 AKI [32]。诊断主要来自于监测肾功能变化。对于 AKI, ASCO 指南建议对于 2 期以上的 AKI 患者均应行肾活检, 以明确肾损伤的类型。当诊断为 2 级肾性 irAEs 时, 需要停用 ICIs 治疗及一切可能引起肾毒性的药物, 在排除其他病因引起的 AKI 后, 给予泼尼松 0.5~1 mg/kg/d, 在 4~6 周内逐渐减量, 如果肾功能恢复良好, 可在充分权衡利弊后重新安排 ICIs 的治疗。然而, 当发展为 3 级或 4 级时, 需给予更高剂量泼尼松 1~2 mg/kg/d, 即使肾脏恢复, 也应永久停用 ICIs, 因为肾炎复发率可高达 23% [33]。

11. 风湿

约有 10% 的患者观察到风湿性和肌肉骨骼 irAEs [34]。PD-1/PD-L1 单抗发生率高于 CTLA-4 单抗。风湿性 irAEs 最常见的是炎症性关节炎和风湿性多肌痛。接受 ICIs 治疗的患者问诊时应询问关节、肌肉症状, 如怀疑关节炎, 应尽快转诊至风湿科进行排查, 评估关节肌肉受累程度、X 线以及血清炎症参数(ESR, CRP)及自身抗体(ANA、抗 CCP)检测。对于风湿性关节炎处理: 1 级或 2 级关节炎可通过口服非甾体类抗炎药(NSAIDs)和小剂量泼尼松治疗。3 级或 4 级, 患者风湿性疼痛症状往往比较严重, 可给予甲基泼尼松 1 mg/kg/d, 若效果不佳, 可联用抗风湿药物(英夫利昔单抗、甲氨蝶呤等)。对于肌痛/肌炎患者, 完善肌酸激酶等检查, 处理类似于风湿性关节炎的处理[35]。

目前临床中 ICIs 抑制剂已广泛应用, 本综述通过按系统分类总结 irAEs, 旨在为临床医生日后工作中提供参考, 使得免疫治疗更加高效及安全。

参考文献

- [1] Martins, F., Sofiya, L., Sykietis, G.P., Lamine, F., Maillard, M., Fraga, M., *et al.* (2019) Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 563-580. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
- [2] 梅文通, 王雪莹, 邢晓芳, 等. 肿瘤免疫治疗进展及前沿方向[J]. 中国科学基金, 2025, 39(1): 60-69.
- [3] Wright, J.J., Powers, A.C. and Johnson, D.B. (2021) Endocrine Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 389-399. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00484-3>
- [4] Ramos-Casals, M., Brahmer, J.R., Callahan, M.K., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, M.A., *et al.* (2020) Immune-Related Adverse Events of Checkpoint Inhibitors. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>
- [5] 李哲, 孙一琦, 何超然, 等. 某院 PD-1 免疫检查点抑制剂致不良反应的发生情况及分析[J]. 中南药学, 2021, 19(9): 1942-1946.
- [6] Quach, H.T., Johnson, D.B., LeBoeuf, N.R., Zwerner, J.P. and Dewan, A.K. (2021) Cutaneous Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **85**, 956-966. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.054>
- [7] Collins, L.K., Chapman, M.S., Carter, J.B. and Samie, F.H. (2017) Cutaneous Adverse Effects of the Immune Checkpoint

- Inhibitors. *Current Problems in Cancer*, **41**, 125-128. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2016.12.001>
- [8] Thompson, J.A., Schneider, B.J., Brahmer, J., Achufusi, A., Armand, P., Berkenstock, M.K., *et al.* (2022) Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 387-405. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>
 - [9] Malviya, N., Tattersall, I.W., Leventhal, J. and Alloo, A. (2020) Cutaneous Immune-Related Adverse Events to Checkpoint Inhibitors. *Clinics in Dermatology*, **38**, 660-678. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.011>
 - [10] Kröner, P.T., Mody, K. and Farraye, F.A. (2019) Immune Checkpoint Inhibitor-related Luminal GI Adverse Events. *Gastrointestinal Endoscopy*, **90**, 881-892. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.09.009>
 - [11] Lui, R.N. and Chan, S.L. (2021) Management of Gastrointestinal Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 2262-2265. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.038>
 - [12] Rocha, M., Correia de Sousa, J., Salgado, M., Araújo, A. and Pedroto, I. (2018) Management of Gastrointestinal Toxicity from Immune Checkpoint Inhibitor. *GE—Portuguese Journal of Gastroenterology*, **26**, 268-274. <https://doi.org/10.1159/000494569>
 - [13] Rajha, E., Chaftari, P., Kamal, M., Maamari, J., Chaftari, C. and Yeung, S.J. (2019) Gastrointestinal Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Gastroenterology Report*, **8**, 25-30. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz065>
 - [14] Jin, K., Wang, S., Ying, X., Lan, H., Lv, J., Zhang, L., *et al.* (2020) Immune-Mediated Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors and Their Management in Cancer. *Immunology Letters*, **221**, 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.02.008>
 - [15] Ball, S., Ghosh, R.K., Wongsangsak, S., Bandyopadhyay, D., Ghosh, G.C., Aronow, W.S., *et al.* (2019) Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 1714-1727. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.079>
 - [16] Drobni, Z.D., Alvi, R.M., Taron, J., Zafar, A., Murphy, S.P., Rambarat, P.K., *et al.* (2020) Association between Immune Checkpoint Inhibitors with Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*, **142**, 2299-2311. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049981>
 - [17] Delaunay, M., Prévot, G., Collot, S., Guilleminault, L., Didier, A. and Mazières, J. (2019) Management of Pulmonary Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190012. <https://doi.org/10.1183/16000617.0012-2019>
 - [18] Baik, A.H., Tsai, K.K., Oh, D.Y. and Aras, M.A. (2021) Mechanisms and Clinical Manifestations of Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Clinical Science*, **135**, 703-724. <https://doi.org/10.1042/cs20200331>
 - [19] Thuny, F., Naidoo, J. and Neilan, T.G. (2022) Cardiovascular Complications of Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer. *European Heart Journal*, **43**, 4458-4468. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac456>
 - [20] Salem, J., Allenbach, Y., Vozy, A., Brechot, N., Johnson, D.B., Moslehi, J.J., *et al.* (2019) Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *New England Journal of Medicine*, **380**, 2377-2379. <https://doi.org/10.1056/nejmc1901677>
 - [21] Cardona, Z., Sosman, J.A., Chandra, S., *et al.* (2023) Endocrine Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1157805. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1157805>
 - [22] Duan, L., Wang, L., Wang, H., Si, X., Zhang, L., Liu, X., *et al.* (2020) Clinical Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitors-Related Endocrine Dysfunction. *Thoracic Cancer*, **11**, 1099-1104. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13347>
 - [23] Chieng, J.H.L., Htet, Z.W., Zhao, J.J., *et al.* (2022) Clinical Presentation of Immune-Related Endocrine Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Cancers*, **14**, 2687. <https://doi.org/10.3390/cancers14112687>
 - [24] Mai, K., Fassnacht, M., Führer-Sakel, D., Honegger, J.B., Weber, M.M. and Kroiss, M. (2021) The Diagnosis and Management of Endocrine Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Deutsches Ärzteblatt international*, **118**, 389-396. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0143>
 - [25] Cuzzubbo, S., Javeri, F., Tissier, M., Roumi, A., Barlog, C., Doridam, J., *et al.* (2017) Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Review of the Literature. *European Journal of Cancer*, **73**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.001>
 - [26] Haugh, A.M., Probasco, J.C. and Johnson, D.B. (2020) Neurologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety*, **19**, 479-488. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1738382>
 - [27] Kramer, R., Zaremba, A., Moreira, A., *et al.* (2021) Hematological Immune Related Adverse Events after Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *European Journal of Cancer*, **147**, 170-181.
 - [28] Shahzad, O., Thompson, N., Clare, G., Welsh, S., Damato, E. and Corrie, P. (2021) Ocular Adverse Events Associated

- with Immune Checkpoint Inhibitors: A Novel Multidisciplinary Management Algorithm. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **13**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/1758835921992989>
- [29] Chaudot, F., Sève, P., Rousseau, A., Maria, A.T.J., Fournie, P., Lozach, P., *et al.* (2022) Ocular Inflammation Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 4993. <https://doi.org/10.3390/jcm11174993>
- [30] Albitar, H.A.H., Duma, N., Leventakos, K. and Gallo De Moraes, A. (2020) Pulmonary Complications Secondary to Immune Checkpoint Inhibitors. *International Journal of Chronic Diseases*, **2020**, Article ID: 4928648. <https://doi.org/10.1155/2020/4928648>
- [31] Cadranet, J., Canellas, A., Matton, L., *et al.* (2019) Pulmonary Complications of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Non Small Cell Lung Cancer. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, **28**, Article 190058. <https://doi.org/10.1183/16000617.0058-2019>
- [32] Espi, M., Teuma, C., Novel-Catin, E., Maillet, D., Souquet, P.J., Dalle, S., *et al.* (2021) Renal Adverse Effects of Immune Checkpoints Inhibitors in Clinical Practice: Immunotox Study. *European Journal of Cancer*, **147**, 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.005>
- [33] Hu, R., Chen, M., Xu, Y., Wang, M., Zheng, K. and Li, X. (2020) Renal Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitor. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **16**, 305-311. <https://doi.org/10.1111/ajco.13387>
- [34] Kostine, M., Finckh, A., Bingham, C.O., Visser, K., Leipe, J., Schulze-Koops, H., *et al.* (2021) EULAR Points to Consider for the Diagnosis and Management of Rheumatic Immune-Related Adverse Events Due to Cancer Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 36-48. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217139>
- [35] Suarez-Almazor, M.E., Pundole, X., Abdel-Wahab, N., Johnson, D.B., Gupta, D., Glezerman, I., *et al.* (2020) Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 Clinical Practice Recommendations for the Management of Immune-Mediated Cardiovascular, Rheumatic, and Renal Toxicities from Checkpoint Inhibitors. *Supportive Care in Cancer*, **28**, 6159-6173. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05710-8>