

면역관문 억제제의 이상반응

한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

장승훈

Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors**Seung Hun Jang, MD, PhD***Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea*

The overall prognosis of cancer patients has substantially improved since the use of immune checkpoint inhibitors has been actively used in clinical practice. Adverse events of Immune checkpoint inhibitors are basically related with activated T-lymphocytes, autoantibodies, and cytokines secretion. The adverse events induced by CTLA-4 inhibitors are more frequent and severe compared with those by PD-1/PD-L1 inhibitors except interstitial pneumonitis and thyroiditis, and especially when two drugs are combined, the frequency and severity of the adverse events tend to increase. It should be noted that although timing of adverse events is different according to the affected organs, they may appear at any time, even after drug discontinuation. Offending agents can be maintained in case of mild adverse events, but should be postponed in moderate cases, and discontinued in cases of severe adverse events. Adequate steroid therapy is necessary depending on the severity, and consultation to the specialists is mandatory. The offending agents can be cautiously resumed after the disappearance of the adverse events, but if they were severe, resuming should be considered very carefully and contraindicated in cases of fatal events, especially fatal pneumonitis, myocarditis, and nervous system toxicity. Medical staffs may have a desire to use steroids due to the various types and various degrees of adverse events occurring during the use of immune checkpoint inhibitors. However, unnecessary steroid administration should be avoided because steroids are closely related with poor survival outcomes in the cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. (JPERM 2019;11:15-20)

Key Words: Immune checkpoint; Cancer; Adverse drug event

서 론

면역은 정상적인 인체의 방어기전으로서 감염, 개체 내 이상 세포의 증식으로부터 인체를 보호하는 중요한 역할을 하지만 과소 또는 과도한 면역 반응은 오히려 죽음으로 유도하므로 인체는 면역 반응을 적절히 조절하는 체계를 가지고

있다. 감염에 대한 면역 기능은 익히 잘 알려져 있는 바이고, 종양에서도 면역 기능은 매우 중요한 역할을 하는데, 체내에 정상 세포와 다른 암세포가 발생하면 면역 세포들이 작동하여 이를 제거한다. 그러나 암세포의 입장에서는 생존을 위하여 인체의 정상적인 면역 감시 체계로부터 회피하는 여러 수단을 가지는 경우가 많고 이런 경우에 암세포는 면

접수: 2018년 12월 26일, 승인: 2019년 2월 19일
 연락처: 장승훈, 14068, 경기도 안양시 동안구 관평로
 170번길 22
 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기 내과
 Tel: (031) 380-3718, Fax: (031) 380-3973
 E-mail: chestor@hallym.or.kr

Correspondence to: Seung Hun Jang, MD, PhD
 Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine,
 Hallym University Sacred Heart Hospital, 22 Gwanpyeong-ro
 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
 Tel: +82-31-380-3718, Fax: +82-31-380-3973
 E-mail: chestor@hallym.or.kr

역체계의 감시로부터 벗어나 증식할 수 있는 기반을 마련한다. 면역체계를 활성화시켜 암을 치료하려는 노력은 과거부터 있었는데 세균 독을 주사하거나, 인터페론 알파, 인터루킨-2와 같은 사이토카인 치료가 일부 암 환자에서 유효성을 보이기도 했으나 약물 이상반응과 대규모 임상 시험의 실패로 본격적으로 임상에 도입되지 못하던 중에, programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed cell death ligand-1 (PD-L1), cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4)와 같이 면역관문에 대한 단클론 항체 치료제들이 비소세포 폐암을 포함한 다양한 암종에 유효하다는 것이 임상시험들에서 연이어 입증되어 암치료의 획기적인 전기를 마련하고 있다. 현재 우리나라 식품의약품안전처의 허가를 받고 임상에서 사용되는 면역관문 억제제에는 PD-1 억제제인 nivolumab, pembrolizumab (Immunoglobulin type 4, IgG4 계열), PD-L1 억제제인 atezolizumab, durvalumab (IgG1 계열)이 있고, 유사한 약물들이 속속 개발되어 임상에 도입될 준비를 하고 있다. CTLA-4 억제제에는 ipilimumab (IgG1 계열)이 대표적이다. 면역관문 억제제들이 임상에서 대규모로 사용되는 초입이어서 이전의 항암제들에서는 없었던 독특한 이상반응들을 경험하고 있는데, 본고에서는 면역관문 억제제의 이상반응에 대하여 살펴보고자 한다.

이상반응 발생기전

면역관문 억제제는 기존의 세포독성 항암제에 비하여 가벼운 이상반응을 나타내는 것으로 알려져 있으나, 드물게 치명적이거나 영구적 기능 손상을 유발하는 경우도 있어서 각 이상반응에 대하여 초기 증상과 검사 이상, 감시 및 적절한 대응법에 대한 숙지가 필요하다. 면역관문 억제제의 작용 기전은 CD8+ 세포독성 T 림프구의 활성을 억제하는 PD-1, PD-L1, CTLA-4와 같은 림프구 활성 억제 장치를 차단하여 T 림프구를 활성화하고 인터페론 감마, TNF- α 등의 사이토카인 분비를 증가시켜 암세포를 사멸하는 것이다.¹⁾ CTLA-4 억제제는 T 림프구 활성화의 초반부에, PD-1/PD-L1 억제제는 후반부에 작동하는 것으로 생각된다. 면역관문 억제제와 관련된 이상반응은 자가면역체계 활성화와 관련되어 발생하는 염증 반응으로서 전신 어디에나 나타날 수 있는데, 피부, 내분비, 소화기, 호흡기 계통의 이상 반응들이 잘 알려져 있고, 신장, 뇌신경계 이상 반응도 보고된다. 일반적으로 면역관문 억제제의 이상 반응은 투약 후 수 주에서 3개월 이내에 발생하는 것으로 알려져 있으나 그 이후에 발생할 수도 있고 심지어 약물 투여 중단 이후에 발생할 수도 있으므로 이상 반응의 발생 시점을 기준으로 약물과의 인과 관계를 결정할 수 없다. 기저질환으로 자가면역질환을 가지고 있다면 면역관문 억제제에 의하여 기저질환

의 악화를 초래할 수 있으므로 주의해야 한다.²⁾

이상반응에 대한 일반적인 조치

면역관문 억제제에 의한 이상반응이 발생하였을 때 일반적인 조치 사항은 다음과 같다.^{3,4)} 경증인 경우에는 일부 신경학적 증상이나 심장 독성에서 특별한 주의가 필요한 것을 제외하고는 이상반응을 적절히 추적하면서 치료를 지속한다. 중등증의 이상반응인 경우에는 치료를 중단하고 저-중등 용량 prednisone 0.5-1 mg/kg/day을 투여하면서 추적 관찰하다가 이상반응이 경증으로 감쇄하였을 때 면역관문 억제제의 재투여를 고려할 수 있다. 중증 이상반응이 발생한 경우에는 즉시 치료를 중단하고 고용량 prednisone 1-2 mg/kg/day를 투여하고 4-6주 동안 서서히 스테로이드를 감량해야 하고, 장기간의 스테로이드 사용에 따른 폐포자충 기회감염 폐렴을 예방하기 위하여 예방적 항생제 투여를 고려한다. 중증 이상반응이 발생하였다가 경증으로 감쇄하였을 때, 면역관문 억제제의 재투여는 치료적 이해관계의 경중을 고려하여 신중하게 결정해야 하고, 생명의 위협이 될 정도의 중증 이상반응이었다면 재투여를 영구히 중단해야 한다.

각 장기별 이상반응

1. 피부 독성

피부 독성은 면역관문 억제제 이상 반응으로 빈번하게 나타나는데, 소양증, 반구진 발진(maculopapular rash), 두드러기, 습진이 흔한 형태이나 다형 홍반(erythema multiforme), Stevens-Johnson 증후군, 독성표피괴사증후군(toxic epidermal necrolysis, TEN)도 보고된 바 있다.^{5,6)} 비소세포폐암 환자들을 대상으로 시행된 면역관문 억제제 3상 임상시험에서 보고된 발진은 3.9-13%, 이 중에서 중등도 이상의 이상 반응은 1% 이하이나 한 연구에서만 3.9%로 보고되었다.⁷⁻¹²⁾ 일반적으로 피부 발진은 PD-1/PD-L1 억제제보다 CTLA-4 억제제에서 더 빈번하게 발생하지만(17-37% vs. 37-70% for all-grade), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3-4등급의 발진은 두 계열의 약물에서 모두 3% 이하로 비슷하다.³⁾ 피부 병변은 체간에서 시작하여 사지로 확대되는 경향을 보이고 투약 횟수가 증가할수록 증상이 악화된다. 피부 이상반응은 다른 이상반응보다 빨리 발생하기 시작하여 면역관문 억제제 투여 후 4일-10개월 내에 주로 발생하고, 특히 반구진 발진은 1차 투약 후 흔히 발생한다.¹³⁾ 대부분의 피부 이상반응에서 항암치료의 중단은 필요하지 않고, 증상이 경미한 경우는 항히스타민제로 잘 조절되며 스테로이드 국소 도포제를 사용하기도 하지만 증상이 심할 때는 투약을 일시 중단하고 스테로이드 전신 요법을

시행하기도 한다.

2. 내분비계 독성

1) 갑상선 기능이상

면역관문 억제제 이상반응으로 갑상선 기능항진증과 기능저하증이 모두 발생할 수 있고 일시적인 갑상선 기능항진증 발생 이후에 기능저하증으로 변하기도 한다. 세포독성 T 림프구의 영향으로 손상부위가 갑상선 자체인 경우가 대부분이나 일부 환자에서는 뇌하수체염에 의한 범하수체기능저하증의 일환으로 나타나기도 한다. 비소세포폐암 환자들을 대상으로 시행된 면역관문 억제제 3상 임상시험에서 보고된 갑상선 이상반응은 기능항진증 4-7.8%, 기능저하증 8.9-11.6%로 보고되었다.^{9,10,12)} 내분비계 이상반응은 투약 후 6-7주에 나타나기 시작하며 발생 시기의 중앙값은 7-20주 정도로 보고되고 있다.¹⁴⁾ 다른 이상 반응에 비하여 갑상선 기능항진증과 기능저하증은 증상 조절이 용이하기 때문에 암 치료라는 중요한 이익을 위해서 항암치료를 중단하지 않고 갑상선 기능이상을 치료하는 경우가 많다. PD-1/PD-L1 억제제를 투여할 때는 첫 3개월간 매 투여 주기마다 갑상선 기능 검사를 시행하고 그 이후에는 2주기마다 검사를 시행할 것을 추천하며, CTLA-4 억제제를 투여할 때는 매 주기마다 검사를 시행하고 4주기 이후에는 4-6주마다 검사를 시행할 것을 권고한다.³⁾ 갑상선 기능항진은 베타차단제와 스테로이드로 조절할 수 있고, 기능저하증에는 갑상선호르몬 대체요법을 시행한다.¹⁵⁾ 항암제 투약을 중단했을 때 갑상선 이상반응은 대부분 회복되나 소요되는 시간은 평균 6-10개월이 소요될 정도로 길며 일부에서는 영구적 기능 장애가 발생하기도 한다.

2) 당뇨병

면역관문 억제제에 의하여 췌장 베타세포가 파괴되어 제 1형 당뇨병이 드물게 발생할 수 있다(0.4%).¹⁰⁾ 당뇨병은 면역관문 억제제 투여 후 2-3개월에 발생하기 시작하고 1년 후에 발생하였다는 보고도 있다. 이렇게 발생한 당뇨병인 경우 항암치료 중단 후에 회복되는 경우는 없으며 영구적인 인슐린 치료가 필요하다. 인슐린이나 췌도에 대한 자가항체는 약 50% 정도의 환자에서만 검출되며, 개인의 유전적 감수성이 면역관문 억제제에 의한 당뇨병의 병인으로 지목된다. 당뇨병의 급만성 합병증이 위중할 수 있지만 만일 면역관문 억제제가 유효하여 암의 진행을 늦추고 있다면 항암치료를 중단할 수 없다고 판단되며 인슐린 치료를 유지하면서 항암치료를 지속하는 것을 고려할 수 있으나 최종적인 판단은 환자와 의료진이 항암치료의 이해득실에 대하여 충분한 논의하고 결정해야 할 것이다.

3) 뇌하수체 기능부전

면역관문 억제제에 의한 뇌하수체 기능부전에 대한 메타분석 결과는 PD-1/PD-L1 억제제 투여 시 발생률 0-3%, CTLA-4 억제제 투여 시에는 0-6.5%로 보고되어 CTLA-4 억제제에서의 발생빈도가 더 높게 조사되었으며, 두 약물을 병합 투여했을 경우에는 3.8-11.7%로 발생률이 증가하였다.¹⁶⁾ 뇌하수체염이 발생하면 두통, 피로, 무력감 등의 증상이 나타날 수 있으며 뇌하수체 부종이 심한 경우 시력 이상이 발생할 수도 있다. 뇌 MRI 촬영에서 뇌하수체 비대를 관찰할 수 있다. 뇌하수체 전엽 이상에 해당하는 중추성 갑상선 기능저하가 가장 흔하게 나타나며 중추성 부신피질 기능저하, 생식선 기능 저하도 발생할 수 있으나, 뇌하수체 후엽 기능 이상이 나타나는 경우는 매우 드물다. 뇌하수체 기능부전이 발생하면 면역관문 억제제의 투여를 중단하고 고용량 스테로이드를 투여해야 한다. 내분비계 이상이 회복되기까지 적절한 호르몬 대체 요법을 시행한다. 뇌하수체염에서 회복될 때 갑상선과 성선의 기능은 약 절반 정도에서 회복되나 부신피질기능이 회복되는 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있다.

4) 부신피질 기능부전

부신피질 기능저하는 5,831명의 환자가 포함된 메타분석에서 0.7%의 발생률을 보여 제 1형 당뇨병처럼 드물게 발생하는 이상반응이다. 그러나 PD-1/CTLA-4 억제제 병용요법에서는 발생률이 4.2%로 상승하였다.¹⁶⁾ 부신피질 기능저하의 증상은 무력감, 탈수, 저혈압, 저나트륨혈증 등이 발생할 수 있고 수액공급 등의 적절한 보존적 치료와 함께 스테로이드 보충요법이 필요하다. 갑상선 기능이상과는 달리 부신 기능 이상이나 생식계 내분비 이상반응은 거의 회복되지 않는다.

3. 간질성 폐렴

면역관문 억제제에 의한 간질성 폐렴 역시 활성화된 T 림프구와 관련되어 발생한다. 비소세포폐암에 투여된 PD-1/PD-L1 억제제에 대한 26개 임상연구, 5,038명의 자료를 메타분석한 결과에 의하면 PD-1 억제제와 PD-L1 억제제에 의한 모든 등급의 간질성 폐렴 발생률이 각각 3.6% (95% Confidence Interval, CI, 2.4%-4.9%), 1.3% (95% CI, 0.8%-1.9%)로 PD-1 억제제에 의한 발생 빈도가 유의하게 높았다 ($p=0.001$). CTCAE 3-4등급인 경우도 발생 빈도 1.1% (95% CI, 0.6%-1.7%) 대 0.4% (95% CI, 0%-0.8%)로 PD-1 억제제에 의한 발생 빈도가 유의하게 높았다($p=0.02$).¹⁷⁾ 간질성 폐렴은 면역관문 억제제 투여 중 언제라도 발생할 수 있는데, 전격적으로 발생하는 경우도 있으나 대부분 약물이 투여되면서 점진적으로 악화되는 만성적 형태로 나타난다. 기침과 호흡곤란이 주증상이고 흉부 x선에서 다발국소적 또는 미만성 폐침윤을 관찰할 수 있다. 발열은 없거나 경미하고 객

담 증가를 호소하기도 한다. 만성적인 경증의 간질성 폐렴은 진행 양상을 면밀히 관찰하며 항암치료를 지속할 수도 있으나, 중등증 이상의 간질성 폐렴에서는 치료를 중단하고 전신 스테로이드를 투여해야 한다. 간질성 폐렴은 종종 사망을 초래하는 위중한 경과를 보일 수 있어서 심한 폐렴으로부터 회복된 경우 면역관문 억제제의 재투여는 절대 금기 사항이다. 기저 질환으로 간질성 폐렴이 있는 환자들은 항암제 투여로 기저 간질성 폐렴의 급성 악화가 발생할 가능성이 매우 높고 치사율도 높으므로 신중하게 투여해야 한다. 간질성 폐렴으로부터 회복된 이후 폐기능의 회복은 제한적일 수 있고 영구적인 호흡곤란이 남을 수 있다.

4. 소화기계 독성

1) 위장관 독성

PD-1/PD-L1 억제제 투여 후 경증 설사가 발생하는 경우는 6-8%로 빈번하지만 중증 대장염을 유발하는 경우는 0.6%로 매우 드물다.^{7,8,10,18)} CTLA-4 억제제에 의한 장염의 발생률은 12.2%로 PD-1/PD-L1 억제제보다 많이 발생하고 CTCAE 3-4등급의 장염도 10.4%나 되는데, 양상이 크론병과는 상당히 이질적이고 궤양성 대장염과 더 유사하지만 약물에 의하여 발생한 대장염 환자의 약 25%가 소장 전반에도 염증이 발생한다는 것은 궤양성 대장염과 다른 점이다.^{19,20)} PD-1/PD-L1 억제제에 의한 대장염은 언제든 발생할 수 있으나 치료 시작 후 수 개월 이후에 나타나는 경우가 많으나, CTLA-4 억제제인 경우는 두 번째나 세 번째 투여할 때 나타나는 경우가 많다.⁵⁾ 항암제에 의한 대장염은 감염성 대장염과 감별이 필요하다. 경증 설사인 경우 항암제 치료를 지속하면서 적절한 대증요법을 시행하는데 2주 이상 증상이 지속되는 경우에는 항암치료를 중단하고 저용량의 스테로이드를 투여할 수 있으며, 3일간 증상 호전이 없거나 악화되면 고용량 스테로이드를 투여하며 이것에도 불응하는 경우에는 TNF- α 억제제인 infliximab 투여를 고려한다. 하루 4-6회 설사를 하는 중등증 대장염 증상을 보이는 경우에는 면역관문 억제제 투여를 중단하고 대증요법과 환자의 반응을 관찰하며 저용량 스테로이드, 고용량 스테로이드, infliximab 투여로 순차적으로 치료 단계를 상향한다. 증상이 회복되면 PD-1/PD-L1 억제제는 재투여 가능하나 CTLA-4 억제제는 영구 중단을 고려해야 한다. 하루 7회 이상의 설사, 심한 복통을 호소하는 중증 대장염이 발생한 경우에는 즉각 항암제 투여를 중지하고 대증요법과 고용량 스테로이드를 투여해야 한다. 이에 불응하면 infliximab을 추가하고 회복 후에도 항암치료의 재개는 불가능하다.

2) 간 독성

면역관문 억제제에 의한 간염의 발병 원인은 자가 항체에

의하여 발생하는 자가면역 간염과 유사하다. 대부분 증상 없이 간기능 검사에서 AST/ALT, 빌리루빈이 상승하는 것으로 발견되지만 일부 환자에서는 무기력증과 발열이 동반될 수도 있다. 면역관문 억제제를 투여할 때는 매주기마다 간기능 검사가 필요하다. 간기능 이상이 발견되면 암의 간 전이, 바이러스성 간염, 다른 병용 약제에 의한 간 독성 등과 감별해야 한다.²¹⁾ 간 독성 역시 PD-1/PD-L1 억제제보다 CTLA-4 억제제에서 많이 발생하는데, CTLA-4 억제제에 의한 간염은 호전과 악화를 반복하는 경향이 있다. AST/ALT가 정상 상한 값의 3배 이내로 상승할 때는 경과를 관찰하면서 항암치료를 지속하지만, AST/ALT가 정상 상한 값의 3-5배로 상승한다면 저용량 스테로이드를 사용하다가 4-6주에 걸쳐서 서서히 감량한다. 저용량 스테로이드에 불응한다면 치료 용량을 2배로 증량하고 면역관문 억제제는 영구히 중단한다. AST/ALT가 정상 상한 값의 5배 이상 증가하면 고용량 스테로이드를 사용하고, 2-3일 내에 반응이 없다면 mycophenolate mofetil 추가를 고려한다.

5. 기타

면역관문 억제제에 의한 독성은 전신 어디에나 발생할 수 있는데, 그 중에서 전격성 심근염과 같은 심장 독성과 신경학적 독성이 발생하면 치명적이고 영구적 손상으로 남을 수 있으므로 주의해야 한다. 즉시 전문가와 상의하고 CTCAE 1등급 독성인 경우 주의 깊게 추적 관찰하며 항암치료를 지속할 수 있으나 2등급 독성인 경우 항암치료를 유보하고 저용량 스테로이드를, 3-4등급 독성인 경우 즉각적이고 영구적인 면역관문 억제제의 중단과 함께 고용량의 스테로이드 투여가 요구된다.

결 론

면역관문 억제제가 임상에서 활발하게 사용되기 시작하면서 암 환자들의 전반적인 예후가 많이 개선되었으나, 새로운 계열의 약물 도입으로 아직 의료진이 약물의 이상반응과 조치에 숙련되지 못한 부분이 있다. 면역관문 억제제에 의한 이상반응은 근본적으로 T 림프구의 기능 활성화, 자가 항체, 사이토카인 분비가 활성화 되면서 나타나는 염증 기전이 작용하는데 간질성 폐렴과 감상선기능이상을 제외하면 PD-1/PD-L1 억제제보다 CTLA-4 억제제에 의한 이상반응이 빈번하고 특히 두 계열의 약물을 병합하면 이상반응의 빈도와 정도가 상승하는 경향을 보이므로 치료할 때 주의가 필요하다.²²⁾ 이상반응이 나타나기 시작하는 시점은 장기별로 다른 경향을 보이지만 이상반응은 언제든 나타날 수 있고, 심지어 약물 중단 이후에도 발생할 수 있다는 점을 유념해야 한다. 이상반응이 나타나는 각 장기의 전문가들과

유기적인 협진 체계가 필요하며 일반적으로 경증 이상 반응인 경우는 항암치료 유지, 중등증인 경우 항암치료 연기, 중증 이상반응인 경우에는 항암치료 영구 중단이 필요하고 중등증 이상의 이상 반응에서는 병증 경중에 따라 중등도 용량 이상의 전신 스테로이드 치료가 필요하다. 다만 내분비계 이상반응인 경우에는 전문가와 상의하여 효과적인 호르몬 대체요법을 시행하면서 항암치료를 지속할 수 있다. 이상반응 소실 후에는 항암치료를 재개할 수 있으나 중증 이상반응이었다면 매우 신중히 재투여를 고려해야 하고 특히 폐렴, 심근염, 신경계 이상반응인 경우에는 치명적이므로 금기 사항이다. 면역관문 억제제는 암환자에게 투여되는 약물이므로 이상반응이라고 판정하기 전에 암의 진행, 감염증, 병용 투여되는 약물에 의한 이상반응인지 감별하는 것이 필수적이다. 면역관문 억제제 사용 중 나타나는 다양한 종류와 다양한 정도의 이상반응 때문에 스테로이드를 사용하는 경우에 스테로이드가 생존 예후에 미치는 영향은 거의 없는 것으로 알려져 있으나, 스테로이드 사용에 의한 기회감염, 내분비계 이상 유발 등의 장단기 부작용과 일부 보고에서 암의 생존 예후가 불량할 수 있다는 것을 명심하여 불필요한 스테로이드 투여가 남발되어서는 안 될 것이다.²³⁻²⁶⁾

감사의 말씀

본 연구는 2018년도 식품의약품안전처의 지역의약품안전센터 운영예산으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

REFERENCES

- Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015;161:205-14.
- Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, McQuade JL, Shoushtari AN, Tsai KK, Eroglu Z, Klein O, Hassel JC, Sosman JA, Guminski A, Sullivan RJ, Ribas A, Carlino MS, Davies MA, Sandhu SK, Long GV. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:368-76.
- Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv119-42.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. 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.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
- Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016;28:254-63.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Aren Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crino L, Blumenschein GR, Jr., Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Jr., Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised con-

- trolled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.
 12. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeno J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Ozguroglu M. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
 13. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, Leventhal JS, Neckman JP, Girardi M, Bosenberg M, Choi JN. Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol* 2016;152:1128-36.
 14. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist* 2016;21:804-16.
 15. Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T, Martin L, Rodien P. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med* 2017;6:1923-9.
 16. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. 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.
 17. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, Pennell NA, Velcheti V. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017;152:271-81.
 18. Gentile NM, D'Souza A, Fujii LL, Wu TT, Murray JA. Association between ipilimumab and celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2013;88:414-7.
 19. Chen P, Chen F, Zhou B. Comparisons of therapeutic efficacy and safety of ipilimumab plus GM-CSF versus ipilimumab alone in patients with cancer: a meta-analysis of outcomes. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:2025-38.
 20. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, Kammula US, Topalian SL, Sherry RM, Kleiner D, Quezado M, Lowy I, Yellin M, Rosenberg SA, Yang JC. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24:2283-9.
 21. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci* 2012;57:2233-40.
 22. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
 23. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martinez-Bernal G, Ferrara R, Lai WV, Hendriks LEL, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chaft JE, Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2872-8.
 24. Fujii T, Colen RR, Bilan MA, Hess KR, Hajar J, Suarez-Almazor ME, Alshawa A, Hong DS, Tsimberidou A, Janku F, Gong J, Stephen B, Subbiah V, Piha-Paul SA, Fu S, Sharma P, Mendoza T, Patel A, Thirumurthi S, Sheshadri A, Meric-Bernstam F, Naing A. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs* 2018;36:638-46.
 25. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, Carvajal RD, Dickson MA, D'Angelo SP, Woo KM, Panageas KS, Wolchok JD, Chapman PB. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015;33:3193-8.
 26. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:86-92.