



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico



G. Juan-Carpena*, J.C. Palazón-Cabanes y M. Blanes-Martínez

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

Recibido el 30 de junio de 2021; aceptado el 26 de septiembre de 2021
Disponibile en Internet el 31 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Puntos de control inmunitario;
Efectos adversos inmunorrelacionados;
Toxicidad cutánea;
Inmunoterapia;
Inhibidores de PD-1

KEYWORDS

Immune checkpoint inhibitors;
Cutaneous immune-related adverse events;

Resumen Los fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario han supuesto un importante avance en el tratamiento oncológico. Sin embargo, su uso no está exento de reacciones no deseadas, denominadas efectos adversos inmunorrelacionados, siendo los cutáneos particularmente frecuentes. El conocimiento que tenemos sobre los efectos adversos inmunorrelacionados cutáneos procede fundamentalmente de la práctica clínica. Por lo tanto, en este trabajo se revisan en detalle sus características, así como las recomendaciones sobre su tratamiento y sus implicaciones pronósticas. Los más frecuentes son el exantema, el prurito, el vitíligo y la alopecia; sin embargo, estos fármacos pueden producir una amplia variedad de dermatosis. La asociación observada entre ciertos tipos de reacciones cutáneas con una respuesta oncológica favorable al tratamiento debe interpretarse con cautela. El dermatólogo ha de participar en el cuidado multidisciplinar de estos pacientes, pues desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y el tratamiento de estas reacciones cutáneas adversas.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Characteristics, Management, and Prognostic Implications of Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review

Abstract Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have significantly advanced the treatment of cancer. They are not, however, free of adverse effects. These effects are called immune-related adverse events (irAEs) and often involve the skin. Most of the information on cutaneous irAEs

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gloria5289@gmail.com (G. Juan-Carpena).

Skin toxicity;
Immunotherapy;
Programmed cell
death protein 1
inhibitors

comes from clinical practice. We therefore conducted a thorough review of the characteristics of cutaneous irAEs, recommendations for treatment, and their association with prognosis. The most common events are exanthema, pruritus, vitiligo, and hair loss, although ICIs can cause a wide range of cutaneous dermatoses. The reported association observed between certain reactions and a favorable response to cancer treatment should be interpreted with caution. Dermatologists should be involved in the multidisciplinary care of patients being treated with ICIs as they have an essential role in the diagnosis and treatment of cutaneous irAEs.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPI) han supuesto una revolución en el tratamiento oncológico al haber demostrado una eficacia y una mejoría de la supervivencia en un amplio espectro de neoplasias en estadios avanzados¹⁻⁴.

Estos fármacos activan el sistema inmunitario, concretamente de los linfocitos T, para que actúe frente a las células neoplásicas y las destruya. Sin embargo, como consecuencia de dicha activación, se pueden desencadenar diversos fenómenos autoinmunes o autoinflamatorios, los denominados efectos adversos inmunorrelacionados (EAir)⁴⁻⁷. Los EAir se pueden manifestar en cualquier órgano o tejido, pero la toxicidad cutánea es una de las más frecuentes, pues se ha descrito en aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben estos fármacos^{4,7}.

La información procedente de los ensayos clínicos sobre la incidencia y el perfil de EAir dermatológicos es difícil de evaluar puesto que en ellos la toxicidad cutánea se registra normalmente en términos genéricos^{8,9}. Por tanto, el conocimiento que tenemos actualmente sobre estas reacciones procede fundamentalmente de la práctica clínica, reflejada en publicaciones de estudios retrospectivos, series de casos y casos clínicos aislados, con las limitaciones que ello implica^{4,5,9}.

Nuestro objetivo al realizar este trabajo ha sido revisar y sintetizar las características de los EAir cutáneos en los pacientes en tratamiento con fármacos IPI, así como describir su tratamiento y sus implicaciones pronósticas.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Web of Science (acotando al periodo comprendido entre enero del 2015 y mayo del 2021) y en la Cochrane Library (sin acotar por periodo), empleando la combinación de términos «IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS» y «SKIN TOXICITY». Dos autores (GJC y MBM) revisaron de forma independiente los títulos y los resúmenes, seleccionando los artículos que informaran sobre la frecuencia y características de los EAir cutáneos en pacientes con cáncer tratados con fármacos IPI, o bien que aportasen datos sobre el tratamiento de los mismos, o su relación con el pronóstico. Se identificaron otros trabajos adicionales relevantes mediante

la comprobación de las referencias bibliográficas de los artículos encontrados.

Se incluyeron estudios de cualquier tipo, en inglés o en español, que proporcionasen datos sobre el número o la proporción de pacientes, medidas de asociación, tasas de supervivencia o, en su defecto, describieran de forma detallada las reacciones cutáneas (informando del tipo de reacción cutánea, el tipo de IPI y la latencia de aparición). Los pacientes podían recibir cualquier tipo de fármaco IPI en monoterapia o en combinación. Dos autores (GJC y MBM) leyeron individualmente el texto completo de las publicaciones cuyos resúmenes habían sido seleccionados y de los artículos sin resumen para extraer la información relevante. Se incluyeron los trabajos más actualizados, excluyendo aquellos más antiguos cuyos resultados se sintetizasen en otros artículos recientes o que aportasen información redundante.

Resultados

La búsqueda bibliográfica permitió obtener un total de 394 artículos. De ellos se seleccionaron finalmente 95 publicaciones que aportaban información actualizada (fig. 1). Entre estas había 2 revisiones sistemáticas, 4 metaanálisis y un ensayo clínico, mientras que el resto eran estudios retrospectivos, revisiones narrativas, casos clínicos y series de casos.

Patogenia y frecuencia

Existen 2 grupos de fármacos IPI, los inhibidores del receptor *cytotoxic T-lymphocyte-associated-4* (CTLA-4) y los inhibidores de *programmed cell death protein 1* (PD-1) o su ligando PD-L1 (tabla 1). El receptor CTLA-4 controla la respuesta inmunitaria en etapas anteriores a la vía de PD-1/PD-L1, que interviene en fases más tardías a nivel de los tejidos periféricos¹. La patogenia de los EAir no se ha aclarado por completo. Sin embargo, se sabe que la activación de las células T CD4/CD8 producida por el bloqueo de estos receptores, si bien es beneficiosa desde el punto de vista oncológico al actuar contra las células tumorales, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de los EAir en general y de la toxicidad cutánea en particular¹.

A pesar de que los IPI comparten un perfil de seguridad similar, existen diferencias en el tipo, la frecuencia, la latencia y la gravedad de los EAir asociados a cada uno de ellos,

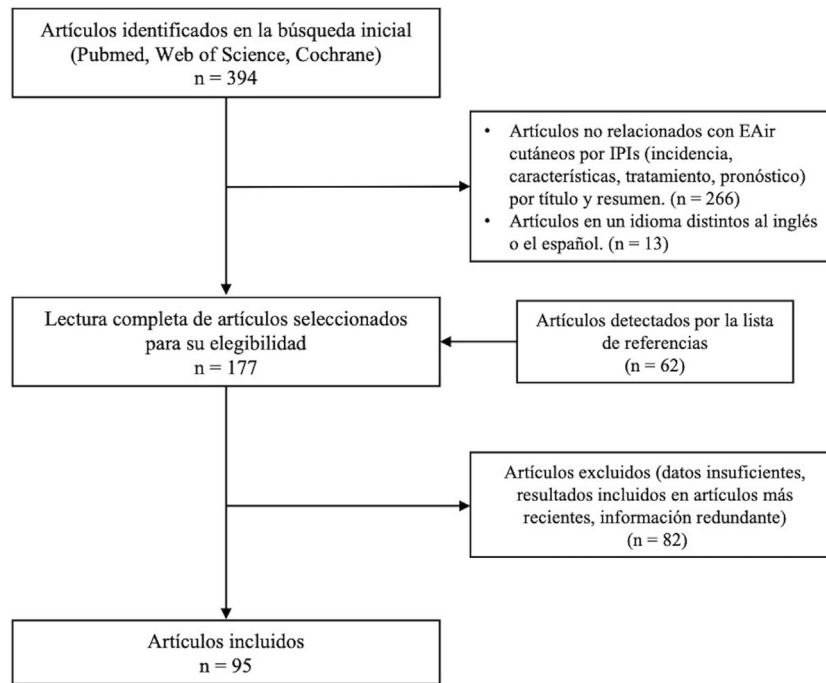


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

EAir: efectos adversos inmunorrelacionados; IPI: inhibidores de los puntos de control inmunitario.

Tabla 1 Tipos de fármacos inhibidores de los puntos de control inmune (IPI) y fecha de su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

Tipo IPI	Fecha de aprobación EMA
Anti-CTLA-4	
Ipilimumab	Julio del 2011
Tremelimumab	Julio del 2019
Anti-PD-1	
Nivolumab	Junio del 2015
Pembrolizumab	Julio del 2015
Cemiplimab	Junio del 2019
Anti-PD-L1	
Atezolizumab	Septiembre del 2017
Avelumab	Septiembre del 2017
Durvalumab	Septiembre del 2018

CTLA-4: *cytotoxic T-lymphocyte-associated-4*; PD-1: *programmed cell death protein-1*; PD-L1: ligando de PD-1.

debido a sus distintas dianas moleculares y características farmacocinéticas^{5,6}.

En el caso de los EAir cutáneos, el ipilimumab los induce con más frecuencia que los anti-PD-1/PD-L1 (50% vs. 10-30%)^{2,8-12}, de forma dependiente de la dosis y generalmente más tempranos y graves¹⁻³. La combinación del ipilimumab con anti-PD-1/PD-L1 (sobre todo el pembrolizumab) produce las tasas más altas de toxicidad cutánea de cualquier grado^{6,9}. Por otra parte, los fármacos anti-PD1 (principalmente el pembrolizumab) tienen un mayor riesgo de producir EAir dermatológicos que los anti-PD-L1, mientras que el avelumab es el que presenta un riesgo menor⁵.

Es importante señalar que en un mismo paciente pueden concurrir varios EAir cutáneos y hasta un 9% desarrolla EAir multisistémicos, observándose de forma frecuente las asociaciones dermatitis-neumonitis y dermatitis-tiroiditis. A menudo la toxicidad cutánea aparece en primer lugar¹⁰.

Recientemente se ha señalado una asociación entre el tipo de EAir y el tipo de tumor, de tal manera que existe una mayor incidencia de toxicidad cutánea en pacientes con melanoma que en sujetos con otros tumores⁴. No obstante, consideramos que esta asociación debería interpretarse con cautela, pues podría tratarse de un sesgo de información, ya que los dermatólogos suelen estar implicados en el tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados de melanoma.

Tipos y características de la toxicidad cutánea

Los EAir cutáneos que más frecuentemente comunican los ensayos clínicos son el exantema («rash» o «dermatitis»), el prurito, el vitiligo y la alopecia^{4,5,8,9}. Sin embargo, la toxicidad dermatológica inducida por IPI en la práctica clínica es mucho más diversa. La clasificación más utilizada en la actualidad, y en la que nos basamos para realizar esta revisión, la categoriza en 4 grandes grupos: dermatosis inflamatorias, dermatosis immuno-ampollosas, alteraciones de la queratinización y alteraciones de los melanocitos de la epidermis^{13,14}. Sin embargo, algunos autores la consideran imprecisa y realizan ciertas modificaciones. Nosotros englobaremos las alteraciones de los melanocitos dentro de un apartado más amplio, trastornos de la pigmentación, y añadiremos 2 apartados adicionales, las alteraciones del pelo y las uñas, y otras dermatosis infrecuentes¹¹.

Tabla 2 Clasificación de la gravedad de los EAir cutáneos según la CTCAE, tomando como ejemplo el exantema maculopapular

Grado	Características
Grado 1	Afectación < 10% del ASC, con o sin síntomas (prurito, quemazón, tensión)
Grado 2	Afectación entre el 10-30% del ASC, con o sin síntomas; limitación para las AIVD
Grado 3	Afectación > 30% del ASC, con o sin síntomas; limitación para las ABVD
Grado 4	SSJ, NET, dermatitis ampullosa con afectación > 30% del ASC y que necesita ingreso y atención en cuidados intensivos

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ASC: área de superficie corporal; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NET: necrólisis epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson. Fuente: Haanen et al.¹³.

La gravedad de la toxicidad suele determinarse mediante la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) que establece 4 grados en función del área de superficie corporal (ASC) afectada (tabla 2)^{13,15,16}. Sin embargo, algunos autores recomiendan considerar también la naturaleza de la dermatosis para precisar mejor la gravedad del cuadro^{13,15,17,18}.

Dermatosis inflamatorias

Exantema maculopapular

Junto con el prurito, se trata del EAir cutáneo más frecuente. Aparece aproximadamente en el 25% de los pacientes tratados con ipilimumab, en el 15% de los que reciben anti-PD-1 y alrededor del 10% con anti-PD-L1. Sin embargo, puede afectar al 45% de los tratados con la combinación de anti-CTLA-4/PD-1^{9,13,18}. Suele ser de carácter leve (menos del 3% de los casos de grado mayor o igual a 3)⁹.

Habitualmente, se presenta de forma precoz, en las primeras 2 a 6 semanas de tratamiento, aunque puede aparecer más tarde. La clínica es poco específica, se trata de una erupción maculopapular confluyente y pruriginosa, que afecta al tronco y a veces las extremidades. Puede acompañarse de eosinofilia en sangre periférica^{18,19}.

El patrón histológico más frecuente es el de una dermatitis espongiótica con un infiltrado linfocitario perivascular superficial con eosinófilos, aunque en ocasiones se han descrito otros patrones, incluido el liquenoide^{18,20,21}.

Su carácter leve permite que en la mayoría de los casos se puedan manejar con tratamiento sintomático (antihistamínicos orales y corticoides tópicos [CT]), incluso en casos con afectación de al menos el 30% del ASC, precisando solo las formas refractarias a la administración de corticoides sistémicos (CS)^{13,15,16,18,22}.

El exantema maculopapular puede preceder a otros cuadros cutáneos, por lo que requiere seguimiento y es recomendable realizar una biopsia cutánea en aquellos casos clínicamente atípicos, graves, persistentes o recurrentes^{11,17,18,22-25}.

Prurito

Es uno de los EAir cutáneos más prevalentes, que se presenta hasta en el 32% de los pacientes que reciben IPI²⁶. Puede acompañar a otras dermatosis, ser la manifestación inicial de otros EAir más graves como el penfigoide ampuloso (PA) o presentarse de forma aislada, y traduce un aumento de la activación del sistema inmunitario en la piel.

En cuanto al manejo, si existe xerosis debe tratarse. Cuando el prurito es leve o intermitente (grados 1-2) se recomiendan CT, antihistamínicos por vía oral y emolientes. Otras veces puede ser constante y de difícil control, afectando en gran medida la calidad de vida del paciente (grado 3). En estos casos se ha descrito el tratamiento con agonistas GABA, apreptant, fototerapia, naloxona, naltrexona, omalizumab o dupilumab con resultados variables. En muy raras ocasiones se requiere la suspensión del fármaco responsable^{13,22,26-29}.

Erupciones liquenoides

Se han comunicado fundamentalmente con relación a fármacos anti-PD-1/PDL-1 y para algunos autores son el patrón histopatológico más frecuentemente encontrado en los EAir cutáneos producido por este tipo de IPI^{19,21,23,30,31}.

Aparecen más tardíamente que el exantema maculopapular, de media a los 3 meses del inicio del tratamiento (rango 1 día-14 meses)^{23,31,32}. La clínica es variable, desde formas similares a un liquen plano a presentaciones más atípicas con lesiones hipertróficas o erosivas, o también como un liquen plano penfigoide o un liquen escleroso. A veces asocian alteraciones ungueales^{21,23,31,33,34}. El prurito es frecuente y puede ser de tratamiento difícil³⁵. No es rara la afectación de las mucosas, que puede ser exclusiva, con estrías blanquecinas o con lesiones erosivas o atróficas (fig. 2 A y B). Ocasionalmente puede tener unas características clínicas solapadas con una dermatitis eccematosa o recordar a una erupción maculopapular. En estos casos el diagnóstico definitivo de dermatitis liquenoide solo puede realizarse histopatológicamente^{18,21,23,31,33,34}, por lo que posiblemente estén infraestimadas^{17,20,35}.

La biopsia puede mostrar cambios típicos de un liquen plano clásico, con un infiltrado linfocitario en banda, una hipergranulosis y una acantosis irregular. Sin embargo, muchas veces también hay espongiosis, paraqueratosis, eosinófilos o una dermatitis de la interfase leve, encuadrándose en el diagnóstico de una dermatitis liquenoide^{20,21,23,33}.

Respecto al tratamiento, la primera línea la constituyen los CT, con los que se consigue una respuesta buena, incluso en los casos con una afectación extensa de la superficie corporal. Si la erupción es refractaria se pueden indicar CS, fototerapia, acitretina por vía oral, o incluso metotrexato o apremilast. La suspensión definitiva del fármaco no suele ser necesaria y, en algunos casos, puede reintroducirse sin recurrencia^{17,23,33,35}.

La aparición de este tipo de EAir se ha relacionado con una respuesta oncológica favorable al tratamiento³².



Figura 2 Dermatitis inflamatorias. A y B) Lesiones erosivas orales con histología de dermatitis liquenoide en un varón de 60 años con adenocarcinoma broncopulmonar estadio IV en tratamiento con durvalumab. C) Pustulosis plantar en una mujer de 68 años con adenocarcinoma broncopulmonar estadio IV en tratamiento con pembrolizumab.

Erupciones eczematosas

Los eccemas ocurren principalmente en pacientes que reciben agentes anti-PD-1/anti-PD-L1^{14,19,30}.

Suelen aparecer más tarde que los exantemas maculopapulares, generalmente a partir de los 3 meses^{19,32}. Sin embargo, pueden demorarse hasta después de los 2 años de tratamiento³⁰. Las lesiones pueden ser generalizadas o localizadas y se acompañan de prurito en la mayoría de las ocasiones^{19,30}. En la biopsia se observa espongiosis en la epidermis y un infiltrado inflamatorio perivascular en la dermis²⁰.

En función de la gravedad, el tratamiento consiste en CT, CS, tacrolímús tópico, antihistamínicos por vía oral o fototerapia UVB³⁰.

Psoriasis

Se ha descrito tanto la aparición de una psoriasis *de novo* como la exacerbación de una psoriasis previa en relación con la administración de fármacos anti-PD-1 y, con menor frecuencia, con anti-PD-L1 e ipilimumab³⁶. La latencia media del comienzo varía entre 1 y 8 meses, produciéndose la exacerbación de psoriasis previa de forma más precoz que el brote de psoriasis *de novo*³⁶⁻³⁸.

La forma de presentación más frecuente es la psoriasis en placas, seguida de la palmoplantar. Pueden aparecer también formas pustulosas (fig. 2C), en gotas, inversa, eritrodérmica, sebopsoriasis o psoriasis ungueal,

así como combinarse varios subtipos o asociarse artropatía psoriásica³⁷⁻⁴⁰.

La histología suele ser la típica de esta dermatosis, aunque puede verse algo de espongiosis, sobre todo en las lesiones de psoriasis inversa^{19,20}.

La patogenia no está clara, pero parece que el bloqueo de PD-1 produce una activación de las vías Th1/Th17 con la consecuente sobreexpresión de interferón-gamma, interleucina (IL)-2, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, IL-6 e IL-17^{14,20,36}.

En la mayoría de los pacientes la clínica suele ser leve (ASC afectada $\leq 10\%$) y responde bien a CT de alta potencia asociados a calcipotriol^{36,38}. Si no se logra una respuesta se recomienda añadir fototerapia (UVB de banda estrecha) o acitretina. Los casos refractarios pueden tratarse con metotrexato, apremilast o, como última opción, con fármacos biológicos (preferentemente anti-TNF-alfa), con resultados variables^{17,38,39}. Los CS se han utilizado, pero es mejor reservarlos cuando se quiere conseguir una respuesta rápida u otras medidas no funcionan^{38,39}. En menos de la mitad de los pacientes es necesario la suspensión temporal o definitiva del fármaco^{36,38}.

Erupciones granulomatosas similares a sarcoidosis

Este tipo de reacciones aparecen en un porcentaje variable (0,65-22% de los pacientes que reciben IPI según las series)⁴¹⁻⁴³. Se han comunicado con el uso de anti-PD-1/PD-L1 y de ipilimumab^{18,41,43}.

Tabla 3 Dermatitis neutrofílicas asociadas al tratamiento con fármacos IPI

Tipo	Características	Tratamiento
Síndrome de Sweet ^{44,45} (el más frecuentemente comunicado)	Clínica típica. Exclusivamente descrito con ipilimumab. Latencia media: 9 semanas	CS ± CT Otras opciones: dapsona, ciclosporina Valorar suspensión del fármaco
Pioderma gangrenoso ⁴⁴	Úlcera típica. Muy poco frecuente. Exclusivamente asociado con ipilimumab. Latencia media: 16 semanas	CT + CS, infliximab Cuidado de la úlcera, manejo del dolor, antibióticos tópicos Suspensión del fármaco
Pustulosis exantemática localizada aguda ⁴⁴	Muy poco frecuente. Vesículas subcórneas con neutrófilos, localizadas	CT. No precisa suspensión del fármaco

CS: corticoides sistémicos; CT: corticoides tópicos.

La latencia varía entre 1,5 a 7 meses desde el inicio del fármaco, aunque pueden aparecer varios meses después de su suspensión. Los órganos más comúnmente afectados son los ganglios mediastínicos e hiliares, los pulmones y la piel. La clínica cutánea consiste en la aparición de unas pápulas o unos nódulos eritematosos coalescentes pruriginosos y, a veces, dolorosos localizados en la cara o en las extremidades⁴¹⁻⁴³. La histología muestra granulomas no necrosantes^{20,41}.

Se ha sugerido que su aparición se deba al incremento de células Th1 y Th17 debido al bloqueo de CTLA-4. También podría tratarse de una reacción paradójica, pues se ha observado que los pacientes con sarcoidosis tienen una expresión aumentada de PD-1 en las células T y, por tanto, el bloqueo de PD-1 podría considerarse una diana terapéutica en esta enfermedad^{20,41,43}.

El tratamiento de las lesiones cutáneas consiste en la administración de CT de alta potencia y, en los casos refractarios, de CS. En ocasiones se ha utilizado la hidroxiquina por vía oral⁴¹. Se debe descartar la presencia de afectación ganglionar o pulmonar. Cuando las lesiones cutáneas sean persistentes o extensas, los signos radiológicos progresen, haya un deterioro de la función pulmonar o una afectación de otros órganos se deben iniciar el tratamiento con CS y suspender el fármaco IPI. Se puede plantear su reintroducción tras lograr una reducción de la dosis de CS (≤ 10 mg/kg/día), si el paciente permanece asintomático⁴¹⁻⁴³.

Dermatitis neutrofílicas

Se han comunicado varios tipos de dermatitis neutrofílicas en relación con fármacos IPI, mayoritariamente el síndrome de Sweet. Sus características se detallan en la [tabla 3](#)^{44,45}.

Reacciones adversas cutáneas graves

La frecuencia de reacciones adversas cutáneas graves por IPI es baja, inferior al 3% de los pacientes que reciben estos fármacos^{5,9,14,24}. Se han comunicado casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos —*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS)— y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)^{14,24,44,46-48}.

En relación con la NET, hay que señalar que en los casos relacionados con IPI su presentación puede ser atípica y tardía, desarrollándose hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Muchas veces comienza como una

erupción maculopapular que persiste durante semanas hasta que finalmente aparecen las ampollas y el despegamiento cutáneo^{18,24,48,49}.

Está indicado en estos casos la realización de una biopsia con inmunofluorescencia directa (IFD) para descartar una reacción inmunoampollosa⁴⁸. Se debe suspender el fármaco, ingresar al paciente e instaurar medidas de soporte. A diferencia de la NET por otros fármacos, en estos casos se recomiendan los CS hasta que los síntomas mejoren a grado 1, y una reducción progresiva de la dosis^{13,15,16,24,48}. En algunos casos se han utilizado también infliximab, ciclosporina o inmunoglobulinas por vía intravenosa^{17,24,49}. La tasa de mortalidad alcanza el 50-60%^{48,49}.

Erupciones similares a conectivopatías

Las enfermedades del tejido conectivo cutáneas relacionadas con IPI constituyen una toxicidad emergente⁵⁰⁻⁵⁵. Aparecen *de novo* en el 0,025% de los pacientes que reciben estos fármacos, con una proporción similar en ambos sexos. Se dan principalmente con los anti-PD-1/PDL-1^{50,52}. Se han descrito casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo (el tipo más frecuente), de esclerodermia, dermatomiositis y fascitis eosinofílica⁵⁰. La latencia media de aparición de las lesiones es de 8 meses (rango 0,5-26 meses). Se presentan con la clínica habitual⁵⁰, con la particularidad de que en la esclerodermia en relación con el pembrolizumab la afectación suele ser difusa y rápida mientras que el nivolumab provoca unas formas más localizadas⁵².

Dermatitis inmunoampollosas

Este grupo está representado fundamentalmente por el PA, aunque también se han comunicado casos aislados de dermatitis herpetiforme y dermatitis IgA lineal^{11,14,56}.

El PA, con una incidencia del 1-8%, se ha descrito fundamentalmente con fármacos anti-PD-1/anti-PD-L1, estando raramente implicado ipilimumab^{14,19,25,56-58}.

Aparece de media a los 6 meses (rango 2 semanas-25 meses)^{19,25,56,57,59-61}. La clínica es la típica, con ampollas tenas de contenido claro sobre una base eritematoedematosa en cualquier zona de la superficie corporal y prurito intenso ([fig. 3A-C](#)). Sin embargo, en ocasiones puede presentarse de forma localizada, afectar a las mucosas o no llegar a desarrollar ampollas^{56,60,62}. Suele estar precedido durante semanas por una fase preampollosa (34,5%) o por un prurito



Figura 3 A-C) Penfigoide ampollosa muy extensa en un paciente de 69 años que recibía tratamiento con durvalumab y tremelimumab en combinación por un carcinoma de pulmón de células no pequeñas estadio IV. Las lesiones persistieron a pesar de la interrupción del tratamiento.

sin lesiones^{25,57,60,61}. En la biopsia se observan los hallazgos típicos, con ampollas subepidérmicas ricas en eosinófilos y la IFD demuestra la presencia de depósitos lineales de IgG y C3^{20,56,60,61,63}.

Respecto a la patogenia, se ha propuesto que pudiera ser debido bien a una reactividad cruzada entre antígenos cutáneos y antígenos tumorales (el melanoma y el carcinoma microcítico parecen expresar BP180) o bien al empeoramiento de un penfigoide preexistente subclínico por el estímulo inmunitario. No está claro si la activación de las células B (que producen los anticuerpos anti-BP180) tiene lugar a través de las células T o de forma directa por los fármacos IPI^{20,62-64}.

En una minoría de pacientes el cuadro se puede controlar con CT, pero la mayoría son formas graves (grado ≥ 2) requiriendo CS. Además, en muchos casos es necesario asociar otros fármacos, como doxiciclina-nicotinamida, dapsona, metotrexato, inmunoglobulinas por vía intravenosa, omalizumab o rituximab. En la mitad o más es preciso suspender el fármaco IPI y mantener los CS a dosis bajas, ya que el cuadro se hace persistente o recurrente, pudiendo prolongarse durante meses tras la suspensión del IPI^{11,26,27,56,57,60,61}.

Algunos autores han encontrado una asociación entre el desarrollo de esta toxicidad o la elevación de los títulos de IgG anti-BP180, con una respuesta favorable al tratamiento oncológico^{64,65}.

Alteraciones de los queratinocitos

Se han comunicado algunos casos de enfermedad de Grover en relación con fármacos anti-CTLA-4 así como con anti-PD-1/anti-PD-L1^{18,19}. Se recomienda confirmar el diagnóstico

mediante biopsia, que muestra los hallazgos típicos de esta entidad^{11,17,18,20}.

También se ha descrito la aparición de queratosis actínicas, carcinomas basocelulares, verrugas seborreicas, carcinomas epidermoides y queratoacantomas eruptivos en pacientes en tratamiento con fármacos anti-PD-1/anti-PD-L1^{14,30}. El mecanismo patogénico con relación a los fármacos IPI se desconoce.

Alteraciones de la pigmentación

Vitiligo

Es un efecto adverso frecuente que se ha relacionado tanto con fármacos anti-CTLA-4 como con fármacos anti-PD-1/anti-PD-L1. Aparece principalmente en pacientes con un melanoma, con una incidencia que varía entre el 2,8 y el 48% según las series^{14,30,66,67}. No obstante, también se han comunicado casos de vitiligo en pacientes en tratamiento con fármacos IPI por un cáncer de pulmón^{68,69}.

La latencia de comienzo varía entre los 30 y los 758 días tras el inicio del tratamiento^{66,67,70,71}. Se diferencia del vitiligo común en que suele presentarse con un patrón de máculas moteadas que confluyen en máculas más grandes distribuidas en áreas fotoexpuestas (fig. 4A y B) y no se asocia a fenómeno de Koebner^{66,70,72}. Además, según Larsabal et al.⁷⁰, estos pacientes no tienen antecedentes familiares o personales de vitiligo, tiroiditis o enfermedades autoinmunes y presentan unos niveles más elevados de células CD8 CXCR3 en la sangre y el tejido perilesional⁷⁰.

En su patogénesis se ha propuesto la reactividad cruzada entre las células neoplásicas y los antígenos de los melanocitos (gp100, MelanA/MART-1, tirosinasa, etc.)^{18,20,66,67}.

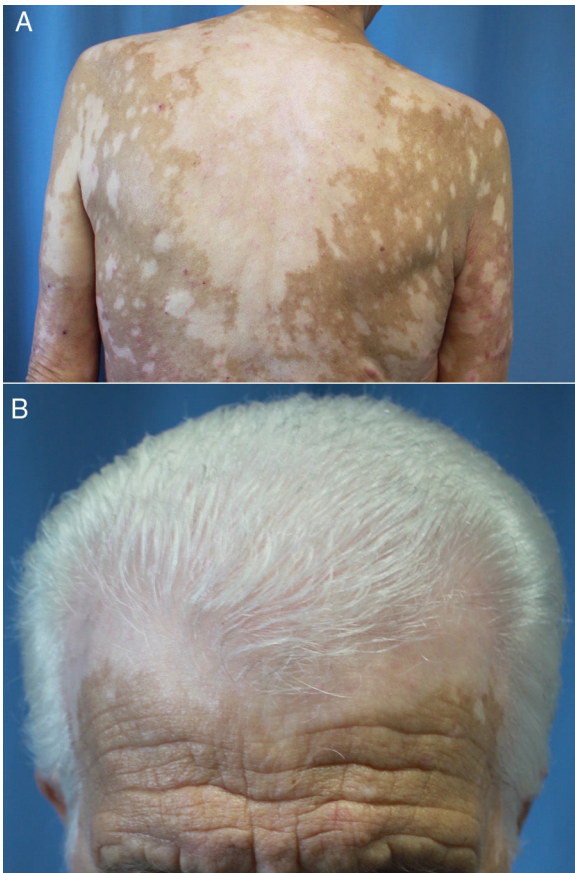


Figura 4 Vitiligo extenso en un paciente de 69 años en tratamiento con nivolumab por un carcinoma epidermoide de pulmón estadio IV. No existían antecedentes personales ni familiares de esta dermatosis. A) Máculas moteadas acrómicas confluentes en la espalda. B) Vitiligo del cuero cabelludo asociado a poliosis del cabello.

Las lesiones persisten tras la suspensión del fármaco. No requiere de un tratamiento específico, además de la fotoprotección, aunque se han empleado CT, tacrolimús tópico, fototerapia o láser con respuestas limitadas^{17,18,59,67,69,73}.

Tanto la aparición de un vitiligo como su extensión y su expansión se han relacionado con una respuesta oncológica favorable al tratamiento^{32,66,72,74-76}.

Tabla 5 Otras dermatosis por IPI esporádicamente comunicadas

Pitiriasis rubra pilaris ^{14,19}
Erupción similar a pitiriasis rosada ^{14,19}
Hidradenitis supurativa ⁸⁷
Síndrome de Sjögren ¹⁸
Erupción acneiforme y rosácea papulopustulosa ^{14,18}
Vasculitis ¹⁸
Paniculitis tipo eritema nudoso ¹⁸
Acrocianosis ⁸⁸
Angioedema ⁸⁹
Urticaria ¹⁸
Hipohidrosis ⁹⁰
Seudolinfoma ⁹¹
Granuloma anular ¹⁸
Herpes zóster granulomatoso ⁹²
Radiosensibilización ¹⁸
Dermatitis por <i>radiation recall</i> ⁹³
Dermatitis de contacto ⁹⁴
Prurigo simple, prurigo nodular ¹⁴
Fotosensibilidad ¹⁸
Erupción mucocutánea progresiva relacionada con inmunoterapia ⁹⁵

Otras alteraciones pigmentarias

Se ha comunicado la repigmentación del pelo canoso, así como la regresión de nevos melanocíticos previos o la aparición de poliosis asociada (fig. 3 B) o no a vitiligo en los pacientes con un melanoma en tratamiento con IPI^{14,18,67,73}.

Anomalías del pelo y las uñas

Se han observado distintos tipos de alteraciones del pelo y las uñas que se detallan en la tabla 4. La alopecia, principalmente la alopecia areata, es el trastorno más frecuente, con una incidencia que varía entre el 1 y el 27% según las fuentes consultadas^{9,18}.

Otras dermatosis

En la tabla 5 se enumeran algunas dermatosis, en su mayoría inflamatorias, que han sido esporádicamente comunicadas

Tabla 4 Anomalías del pelo y las uñas asociadas a fármacos IPI

Tipo de toxicidad	Características
Alopecia areata	Más frecuente y grave con Ipilimumab Parcial o universal Histología típica: alopecia no cicatricial con infiltrado linfocitario perifolicular
Cambios en la textura del pelo	Engrosamiento del cabello Cambio de textura lisa a rizada
Alteraciones ungueales	Distrofia ungueal, a veces asociada a onicomadesis o onicosquicia Cambios de coloración Onicólisis difusa y paroniquia de todos los dedos Probable etiología psoriásica o liquenoide

Fuente: Apalla et al.¹¹, Sibaud¹⁸, Ocampo et al.⁸⁵, Dasanu et al.⁸⁶.

en forma de casos aislados. Se desconocen su patogenia y su significación pronóstica.

Manejo de las toxicidades cutáneas

Debido a la frecuencia y la morbilidad de los EAir cutáneos, el dermatólogo desempeña un papel fundamental en el cuidado multidisciplinar de los pacientes que reciben IPI. Su función consiste en precisar el diagnóstico, optimizar la terapia dermatológica y proporcionar una perspectiva adecuada del pronóstico de estas reacciones cutáneas⁷³.

Los dermatólogos deben implicarse de forma temprana en el cuidado de estos pacientes, realizando una evaluación cutánea basal antes de iniciar el tratamiento con IPI o bien facilitando la derivación precoz si aparece una toxicidad cutánea^{22,67,73}. En este contexto clínico, ante una reacción dermatológica se debería realizar una historia detallada y un examen exhaustivo de la piel y las mucosas, además de descartar infecciones, efectos adversos por otros fármacos o enfermedades sistémicas²².

El tratamiento de los EAir cutáneos, como se ha detallado anteriormente, viene determinado por su gravedad. Actualmente, la clasificación de la gravedad se basa principalmente en el ASC afectada siguiendo la clasificación de la CTCAE^{13,15,16,18}. Sin embargo, algunos autores consideran que este sistema de graduación no es adecuado y defienden que su evaluación debería enfocarse en la naturaleza de la dermatosis, su localización y la repercusión sobre la calidad de vida^{17,77}.

Como se ha señalado en los diferentes apartados, los CS representan la piedra angular del tratamiento de las toxicidades cutáneas graves (grado ≥ 2). Sin embargo, el impacto de los CS en la supervivencia de estos pacientes es controvertido. Aunque algunos estudios sugieren que a dosis altas (> 10 mg de prednisona/día) podrían reducir la eficacia de los IPI y conllevar un peor resultado oncológico^{4,78,79}, otros han observado que no tienen un efecto negativo en la respuesta antitumoral, siempre que no se estuvieran administrando como tratamiento basal antes de iniciar el fármaco IPI^{17,80,81}. A pesar de ello, los dermatólogos deberían intentar emplear otras modalidades de tratamiento, enfocadas a cada toxicidad en particular cuando sea posible¹⁷.

Significación pronóstica

Cada vez hay más estudios que comunican la relación entre los EAir cutáneos en general y de algunos tipos en particular asociándose a unas tasas de respuesta tumoral mejores y a un aumento tanto de la supervivencia global como de la supervivencia libre de progresión^{4,10,32,38,64-66,71,72,74-76,82,83}. Sin embargo, al igual que otros autores, consideramos que estos datos se deben interpretar con cautela, ya que la mayoría de estos trabajos tienen limitaciones tanto por su carácter retrospectivo como por el número pequeño de pacientes analizados. Además, no se ha aclarado el significado clínico de los EAir graves y el sesgo de supervivencia es difícil de controlar, por lo que es posible que los pacientes que viven más tiempo tengan más probabilidad de desarrollar EAir de cualquier tipo simplemente porque reciben durante más tiempo el tratamiento^{25,38,78,79,84}.

Conclusiones

Los IPI representan el futuro del tratamiento oncológico y la toxicidad cutánea derivada de su uso será cada vez más prevalente. Aunque se ha avanzado en su conocimiento, todavía quedan muchos aspectos por resolver en cuanto a su caracterización y clasificación, patogenia, manejo e implicaciones en el pronóstico. El dermatólogo desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y tratamiento de estas toxicidades, muchas de las cuales representan un impacto notable en la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Bibliografía

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158–68, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1703481>.
2. Barrios DM, Do MH, Phillips GS, Postow MA, Akaike T, Nghiem P, et al. Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1239–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.131>.
3. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD011123, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2>.
4. Rose LM, DeBerg HA, Vishnu P, Jason KM, Adarsh BF, John PE, et al. Incidence of skin and respiratory immune-related adverse events correlates with specific tumor types in patients treated with checkpoint inhibitors. *Front Oncol*. 2021;10:1–9, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.570752>.
5. Sonpavde GP, Grivas P, Lin Y, Hennessy D, Hunt JD. Immune-related adverse events with PD-1 versus PD-L1 inhibitors: A meta-analysis of 8730 patients from clinical trials. *Futur Oncol*. 2021;17:2545–58, <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2020-1222>.
6. Chen C, Wu B, Zhang CY, Xu T. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107498, <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107498>.
7. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. *JAMA*. 2018;320:1702–3, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.13995>.
8. Belum V, Benhuri B, Postow M, Hellman MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterization and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016;60:12–25, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823a96d.Hydrogen>.
9. Garrett NFMDS, da Costa ACC, Damiani G, Vasques Cl. Patients with lung cancer undergoing immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis of dermatological toxicities. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152:102983, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102983>.
10. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6:1952–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5012>.
11. Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, Delli F, Fotiadou C, Kemanetzi C, et al. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: A literature review. *Dermatol Pr Concept*. 2021;11:e2021155, <http://dx.doi.org/10.5826/dpc.1101a155>.
12. Brunot A, Grob JJ, Jeudy G, Grange F, Guillot B, Kramkimel N. Association of anti-programmed cell death 1 antibody treatment with risk of recurrence of toxic effects after

- immune-related adverse events of ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *JAMA Dermatol.* 2020;156:982–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2149>.
13. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx225>, iv119-iv142.
 14. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol.* 2017;44:158–76, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.12858>.
 15. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brasil KJ, Caterino JM. 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.201776385>.
 16. Thompson JA. New NCCN guidelines: Recognition and management of immunotherapy-related toxicity. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:594–6, <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2018.0047>.
 17. Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, Gniadecki R, Litvinov IV. Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to immune checkpoint inhibitors: A dermatology perspective on management. *J Cutan Med Surg.* 2021;25:59–76, <http://dx.doi.org/10.1177/1203475420943260>.
 18. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:345–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-017-0336-3>.
 19. Coleman E, Ko C, Dai F, Tomayko MM, Kluger H, Leventhal JS. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:990–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.062>.
 20. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME, Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1130–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.105>.
 21. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, Leventhal JS, Neckman JP, Girardi M, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2226>.
 22. Si X, He C, Zhang L, Liu X, Li Y, Wang H, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Thorac Cancer.* 2020;11:488–92, <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.13275>.
 23. Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S, Huen A, Diab A, Omar P. Lichenoid dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy: A detailed examination of the clinicopathologic features. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:121–9, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000000688>.
 24. Gopee NH, Gourley AM, Oliphant TJ, Hampton PJ. Toxic epidermal necrolysis occurring with immune checkpoint inhibitors. *Dermatol Online J.* 2020;26, <http://dx.doi.org/10.5070/d3268049884>, 13030/qt8fc428f6.
 25. Tsiogka A, Bauer JW, Patsatsi A. Bullous pemphigoid associated with anti-programmed cell death protein 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy: A review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2021;101, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3740>, adv00377.
 26. Phillips GS, Wu J, Hellmann MD, Postow MA, Rizvi NA. Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events. *J Clin Oncol.* 2019;37:2746–58.
 27. Barrios DM, Phillips GS, Geisler AN, Trelles SR, Markova A, Noor SJ, et al. IgE blockade with omalizumab reduces pruritus related to immune checkpoint inhibitors and anti-HER2 therapies. *Ann Oncol.* 2021;32:736–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.016>.
 28. Kwatra SG, Ständer S, Kang H. PD-1 blockade-induced Pruritus treated with a mu-opioid receptor antagonist. *N Engl J Med.* 2018;379:1578–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1805637>.
 29. Ito J, Fujimoto D, Nakamura A, Nagano T, Uehara K, Imai Y, et al. Aprepitant for refractory nivolumab-induced pruritus. *Lung Cancer.* 2017;109:58–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.04.020>.
 30. Hwang SJE, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:455–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.029>, e1.
 31. De Lorenzi C, André R, Vuilleumier A, Kaya G, Abosaleh M. Bullous lichen planus and anti-programmed cell death-1 therapy: Case report and literature review. *Ann Dermatol Venereol.* 2020;147:221–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2019.07.008>.
 32. Chan L, Hwang SJE, Byth K, Kyaw M, Carlino MS, Chou S, et al. Survival and prognosis of individuals receiving programmed cell death 1 inhibitor with and without immunologic cutaneous adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:311–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.035>.
 33. Sibaud V, Eid C, Belum VR, Combemale P, Barres B, Lamant L, et al. Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies: Clinicopathological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:e464–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14284>.
 34. Kwon CW, Murthy RK, Kudchadkar R, Stoff BK. Pembrolizumab-induced lichen planus pemphigoides in a patient with metastatic Merkel cell carcinoma. *JAAD Case Reports.* 2020;6:1045–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.03.007>.
 35. Malviya N, Tattersall IW, Leventhal J, Alloo A. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors. *Clin Dermatol.* 2020;38:660–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.011>.
 36. Cutroneo P, Ingrassiotta Y, Isgrò V, Rullo EV, Berretta M, Fiorica F, et al. Psoriasis and psoriasiform reactions secondary to immune checkpoint inhibitors. *Dermatol Ther.* 2021;34:1–6, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14830>.
 37. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: A study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:e254–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14011>.
 38. Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D, Sollena P, Ortiz-Brugués A, Giacchero D, et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1310–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.137>.
 39. Siciliano MA, Dastoli S, d'Apolito M, Staropoli N, Tassone P, Tagliaferri P, et al. Pembrolizumab-induced psoriasis in metastatic melanoma: Activity and safety of apremilast, a case report. *Front Oncol.* 2020;10:579445, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.579445>.
 40. Guven C, Kilickap D, Guner S, Taban G, Dizdar HO. Development of de novo psoriasis during nivolumab therapy in a patient with small cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26:256–8, <http://dx.doi.org/10.1177/1078155219877234>.

41. Trilleras-Gomez AP, Hull KJ, Drew DZ. Case report and review of 7 similar cases in the literature: Cutaneous sarcoidosis as side effect of pembrolizumab plus chemotherapy in stage iv squamous cell carcinoma of lung. *J Immunother.* 2021;44:90–4, <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0000000000000351>.
42. Torres-Jiménez J, Esteban-Villarrubia J, García-Abellás P, Cortés-Salgado A, Soria-Rivas A, Gajate-Borau P, et al. Sarcoidosis-like reactions in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: Experience in a Spanish hospital. *Clin Transl Oncol.* 2021;23:1474–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-020-02546-w>.
43. Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, Hadaschik E, Ugurel S, Gratsias E, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis. *Eur J Cancer.* 2020;131:18–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.024>.
44. Ravi V, Maloney NJ, Worswick S. Neutrophilic dermatoses as adverse effects of checkpoint inhibitors: A review. *Dermatol Ther.* 2019;32:e13074, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13074>.
45. Yaşar HA, Akkus E, Heper A, Akay BN, Urun Y, Utkan G. Sweet's syndrome under ipilimumab therapy and a brief comparison of the cases in literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26:1762–4, <http://dx.doi.org/10.1177/1078155220906885>.
46. Raschi E, Antonazzo IC, la Placa M, Ardizzoni A, Poluzzi E, de Ponti F. Serious cutaneous toxicities with immune checkpoint inhibitors in the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Oncologist.* 2019;24:e1228–31, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0250>.
47. Ryu S, Jun I, Kim TI, Seo KY, Kim EK. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson Syndrome with severe ocular complications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;7:1–3, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2021.1896006>.
48. Logan IT, Zaman S, Hussein L, Perrett CM. Combination therapy of ipilimumab and nivolumab-associated toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with metastatic melanoma: A case report and literature review. *J Immunother.* 2019;43:89–92, <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0000000000000302>.
49. Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, Bach DQ, Worswick S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: A systematic review. *Int J Clin Oncol.* 2020;59:e183–8, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.14811>.
50. Bui ATN, Singer S, Hirner J, Cunningham-Bussell AC, Larocca C, Merola JF, et al. De novo cutaneous connective tissue disease temporally associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:864–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.10.054>.
51. Bui AN, Hirner J, Singer SB, Eberly-Puleo A, Larocca C, Lian CG, et al. De novo subacute cutaneous lupus erythematosus-like eruptions in the setting of programmed death-1 or programmed death ligand-1 inhibitor therapy: Clinicopathological correlation. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:328–37, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.14449>.
52. Terrier B, Humbert S, Preta LH, Delage L, Razanamahery J, Laurent-Roussel S, et al. Risk of scleroderma according to the type of immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102596, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102596>.
53. Salamaliki C, Solomou EE, Lioussis S-NC. Immune checkpoint inhibitor-associated scleroderma-like syndrome: A report of a Pembrolizumab-induced "eosinophilic fasciitis-like" case and a review of the literature. *Rheumatol Ther.* 2020;7:1045–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-020-00246-z>.
54. Ogawa-Momohara M, Muro Y, Goto K, Obuse C, Satoh M, Kono M, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus with melanocyte elimination induced by pembrolizumab. *J Dermatol.* 2020;47:e217–9, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15316>.
55. Osaki M, Tachikawa R, Ohira J, Hara S, Tomii K. Anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody-positive dermatomyositis induced by nivolumab for lung adenocarcinoma: A case report. *Invest New Drugs.* 2021;39:251–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-020-00974-7>.
56. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F, Sznol M, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:1081–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.008>.
57. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol.* 2018;57:664–9, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13984>.
58. Jimenez J, Gwillim EC, Kosche C, Figueiredo A, Rauck C, Rangel SM, et al. Bullous disorders associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors: Pharmacovigilance analysis of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System from the Research on Adverse Drug Events And Reports Program. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:955–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.059>.
59. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1255–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.132>.
60. Sadik CD, Langan EA, Gutzmer R, Fleischer MI, Loquai C, Reinhardt L, et al. Retrospective Analysis of Checkpoint Inhibitor Therapy-Associated cases of Bullous Pemphigoid from six German Dermatology Centers. *Front Immunol.* 2021;11:588582, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.588582>.
61. Apalla Z, Lallas A, Delli F, Lazaridou E, Papanlampou S, Apostolidou S, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:540–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.045>.
62. Cosimati A, Rossi L, Didona D, Forcella C, Didona B. Bullous pemphigoid in elderly woman affected by non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab: A case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27:727–33, <http://dx.doi.org/10.1177/1078155220946370>.
63. Lee H, Chung JH, Jo SJ. Pruritic bullous skin eruption in a male patient receiving immunotherapy for oropharyngeal cancer. *Int J Dermatol.* 2020;59:685–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.14742>.
64. Hasan Ali O, Bomze D, Ring SS, Berner F, Fässler M, Diem S, et al. BP180-specific IgG is associated with skin adverse events, therapy response, and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:854–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.045>.
65. Nelson CA, Singer S, Chen T, Puleo AE, Lian CG, Wei EX, et al. Bullous pemphigoid after anti-PD-1 therapy: A retrospective case-control study evaluating impact on tumor response and survival outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020;10:30048–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.068>. S0190-9622.
66. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152:45–51, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707>.
67. Simonsen AB, Kaae J, Ellebaek E, Svane IM, Zachariae C. Cutaneous adverse reactions to anti-PD-1 treatment — A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1415–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.058>.
68. Xu Y, Cai Y, Zu J, Wang X, Wang Y, Sun C, et al. Aggravation of depigmentation for a non-small-cell lung cancer patient

- with pre-existing vitiligo using anti-programmed cell death-1 therapy: Case report. *Immunotherapy*. 2020;12:175–81, <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2019-0090>.
69. Yun SJ, Oh IJ, Park CK, Kim YC, Kim HB, Kim HK, et al. Vitiligo-like depigmentation after pembrolizumab treatment in patients with non-small cell lung cancer: A case report. *Trans Lung Cancer Res*. 2020;9:1585–90, <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-20-386>.
 70. Larsabal M, Marti A, Jacquemin C, Rambert J, Thiolat D, Dousset L, et al. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:863–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.044>.
 71. Nardin C, Jeand'heur A, Bouiller K, Valnet-Rabier MB, Dresco F, Castagna J, et al. Vitiligo under anti-programmed cell death-1 therapy is associated with increased survival in melanoma patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:770–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.017>.
 72. Guida M, Strippoli S, Maule M, Quagliano P, Ramondetta A, Chiaron Sileni V, et al. Immune checkpoint inhibitor associated vitiligo and its impact on survival in patients with metastatic melanoma: An Italian Melanoma Intergroup study. *ESMO Open*. 2021;6:100064, <http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100064>.
 73. Tattersall IW, Leventhal JS. Cutaneous toxicities of immune checkpoint inhibitors: The role of the dermatologist. *Yale J Biol Med*. 2020;93:123–32.
 74. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:519–27, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5570>.
 75. Matsuya T, Nakamura Y, Matsushita S, Tanaka R, Teramoto Y, Asami Y, et al. Vitiligo expansion and extent correlate with durable response in anti-programmed death 1 antibody treatment for advanced melanoma: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol*. 2020;47:629–35, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15345>.
 76. Nakano E, Takahashi A, Namikawa K, Muto Y, Jinnai S, Kage Y, et al. Correlation between cutaneous adverse events and prognosis in patients with melanoma treated with nivolumab: A single institutional retrospective study. *J Dermatol*. 2020;47:622–8, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15309>.
 77. Apalla Z, Sibaud V. Immunotherapy-mediated dermatological adverse events: The urgent need for a common, clinically meaningful, management strategy. *Support Care Cancer*. 2020;28:5597–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05701-9>.
 78. Zhang B, Nie W, Han B. Immune-related adverse events and efficacy —The more it hurts, the better it works? *JAMA Oncol*. 2020;7:945, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.02446>.
 79. Gulati N, Donnelly D, Qian Y, Moran U, Johannet P, Zhong J, et al. Revisiting the association between skin toxicity and better response in advanced cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Transl Med*. 2020;18:1–6, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02612-5>.
 80. Naidoo J, Zhang J, Shankar B. Immune-related adverse events and efficacy —The more it hurts, the better it works? Reply. *JAMA Oncol*. 2021;10:E1, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.574752>.
 81. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:785–92, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015661389>.
 82. Matsuoka H, Hayashi T, Takigami K, Imaizumi K, Shiroyuki R, Ohmiya N, et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with various cancers treated with anti PD-1 antibody. *BMC Cancer*. 2020;20:1–8, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07142-3>.
 83. Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1047–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.035>.
 84. Suijkerbuijk KPM, Kapiteijn E, Verheijden RJ. Management of immune-related adverse events affecting outcome in patients treated with checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol*. 2017;72:156–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.021>.
 85. Ocampo MM, Lerner J, Dasanu CA. Bluish-gray fingernail discoloration due to the use of nivolumab. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27:457–9, <http://dx.doi.org/10.1177/1078155220929974>.
 86. Dasanu CA, Lippman SM, Plaxe SC. Persistently curly hair phenotype with the use of nivolumab for squamous cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23:638–40, <http://dx.doi.org/10.1177/1078155216674355>.
 87. Maillard A, Pastor D, Merat R. Anti-PD-1-induced hidradenitis suppurativa. *Dermatopathol*. 2021;8:37–9.
 88. Reijers ILM, Hilhorst M, Tan M, Klarenbeek PL, Hak A, Blank CU. Acrocyanosis after neoadjuvant Ipilimumab plus nivolumab: A case report. *Clin Exp Reum*. 2020;38:1031–2, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02256.x>.
 89. Ratra A, Dasanu CA. Angioedema late in the course of adjuvant nivolumab therapy for melanoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26:1019–21, <http://dx.doi.org/10.1177/1078155219881181>.
 90. Kersh AE, Schuchter LM, Elenitsas R, Chu EY. Hypohidrosis as an immune-related adverse event of checkpoint inhibitor therapy. *Immunotherapy*. 2020;12:951–6, <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2020-0002>.
 91. Ayoubi N, Haque A, Vera N, Ma S, Messina J, Khushalani N, et al. Ipilimumab/nivolumab-induced pseudolymphoma in a patient with malignant melanoma. *J Cutan Pathol*. 2020;47:390–3, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.13604>.
 92. Gozzi E, Rossi L, Angelini F, Leoni V, Trenta P, Cimino G, et al. Herpes zoster granulomatous dermatitis in metastatic lung cancer treated with nivolumab: A case report. *Thorac Cancer*. 2020;11:1330–3, <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.13377>.
 93. Billena C, Padia S, O'Brien B, Knoble J, Gokhale A, Rajagopalan M. Radiation recall dermatitis after treatment of stage IV breast cancer with nivolumab: A case report. *Immunotherapy*. 2020;12:123–30, <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2019-0020>.
 94. Sato S, Oba T, Ohta H, Tsukahara Y, Kida G, Tsumiyama E, et al. Nivolumab-induced contact dermatitis in a patient with advanced lung cancer. *Respir Med Case Rep*. 2020;30:101134, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101134>.
 95. Molina GE, Yu Z, Foreman RK, Reynolds KL, Chen ST. Generalized bullous mucocutaneous eruption mimicking Stevens-Johnson syndrome in the setting of immune checkpoint inhibition: A multicenter case series. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1475–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.029>.