

## DISFUNCIÓN TIROIDEA ASOCIADA A INMUNOTERAPIA (Seminario de la Sociedad de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición de Rosario [SEMNRo], 23 de marzo de 2022, Círculo Médico de Rosario)

MARÍA ELISA SÁEZ <sup>(1)</sup>, ESTEFANÍA PUSTILNIK <sup>(2)</sup>, DIEGO SCHWARZSTEIN <sup>(2)</sup>, LUCIANA PALADINI <sup>(2)</sup>, GISELA BELTRAMINO <sup>(2)</sup>, DIEGO COLABIANCHI <sup>(2)</sup>, LAURA MANCINELLI <sup>(2)</sup>, RODOLFO FELDMAN <sup>(2)</sup>, LUIS AGUSTÍN RAMÍREZ STIEBEN <sup>(2)</sup>.

1. Jefa del servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Rosario.

2. Comisión Directiva de la Sociedad de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición de Rosario (SEMNRo).

### Caso clínico

Paciente de 62 años con antecedentes de tabaquismo (40 paquetes/año) y diagnóstico de cáncer de lengua metastásico. Se inicia quimioterapia neoadyuvante con pembrolizumab durante dos meses (200 mg cada 21 días) y, posteriormente, se procede a la resección de hemilengua derecha y linfadenectomía cervical bilateral.

A los tres meses de iniciado el tratamiento el paciente refiere aisladas palpitaciones y un fino temblor distal. Se constata un valor de TSH 0,01  $\mu$ UI/ml y de T4 libre de 7,8 ng/dl. La ecografía de tiroides evidencia parénquima glandular heterogéneo. Se inicia tratamiento con metimazol 5 mg/día. Por manifestar astenia progresiva se solicita interconsulta con servicio de Endocrinología. En la evaluación inicial se evidencia aceptable estado general, con un peso corporal de 65 kg, presión arterial 130/80 mmHg, FC 70 latidos/min, afebril, bocio difuso grado 2 sin adenomegalias laterocervicales palpables. Se solicita un nuevo laboratorio donde se constata una TSH de 54  $\mu$ UI/ml y una T4 libre de 0,11 ng/dl con anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO) y anti-receptor de TSH (TRAb) negativos. Se suspende metimazol e inicia levotiroxina 100  $\mu$ g/día, la cual durante el seguimiento se incrementa a 112  $\mu$ g/día por hallarse una TSH de 5,4  $\mu$ UI/ml.

### Revisión de la literatura

El desarrollo de la biología molecular y la inmunología del cáncer ha traído cambios drásticos en las terapias oncológicas de los últimos años. Además de la quimioterapia citotóxica convencional ahora están disponibles nuevos enfoques terapéuticos basados en el perfil molecular del tumor, como los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) que bloquean ciertas señales autoinducidas por las células tumorales, o los inhibidores de puntos de control inmunitarios (IPCI) que actúan sobre el levantamiento de las barreras de inmunotolerancia al cáncer.

El principio de la inmunoterapia contra el cáncer es amplificar la reacción inmunitaria antitumoral adaptativa citotóxica mediada por células T. Una de las estrategias que se utilizan en la actualidad es bloquear puntos de control inmunitarios inhibidores: PD1 (muerte celular programada 1), PDL1 (ligando 1 de muerte celular programada) o CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos). La inhibición de estos puntos de control inmunitarios impide frenar la proliferación y activación de las células T contra las células tumorales. Actualmente se comercializan tres familias de IPCI: anti-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab), anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) y anti-PDL1

(avelumab, atezolizumab, durvalumab). Ipilimumab fue aprobado en 2011 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el melanoma avanzado. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 humano que bloquea CTLA-4, un IPCI de la activación de células T. El pembrolizumab y el nivolumab son mAb IgG4 y regulan la activación de las células T mediante el bloqueo de PD-1. Ambos fueron aprobados por la FDA en 2014 para el tratamiento del melanoma avanzado. Posteriormente, pembrolizumab fue aprobado para cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), linfoma de Hodgkin refractario, linfoma primario de células B grandes del mediastino y carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado. Finalmente, la FDA aprobó tanto el pembrolizumab como el nivolumab para su uso en pacientes seleccionados con cánceres con alto índice de inestabilidad de microsatélites (MSI) y deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento, que han progresado con la quimioterapia estándar (nivolumab en cáncer colorrectal metastásico con alto índice de MSI y pembrolizumab para el tratamiento de tumores sólidos alto-MSI irresecables o metastásicos en adultos y pediátricos).<sup>27</sup> Nivolumab también fue aprobado para NSCLC, carcinoma de células renales de riesgo bajo a intermedio, linfoma de Hodgkin, cáncer urotelial localmente avanzado, carcinoma hepatocelular (que progresó después de sorafenib), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado o metastásico y NSCLC metastásico (que tienen progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento quimioterapia con base en platino). En 2015 se autorizó la primera combinación de inmunoterapia de ipilimumab más nivolumab para melanoma avanzado. Más recientemente, la FDA aprobó tres nuevos IPCI: atezolizumab, durvalumab y avelumab, todos ellos mAbs dirigidos contra el ligando 1 de muerte programada (PD-L1). Atezolizumab está aprobado para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son elegibles para quimioterapia con cisplatino y también para pacientes con NSCLC que tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino. Avelumab está aprobado para uso en pacientes con carcinoma de células de Merkel y carcinoma urotelial que tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia. Durvalumab está aprobado para uso en pacientes con carcinoma urotelial que tienen progresión de la enfermedad

durante o después de la quimioterapia con platino o como tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Los anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 antagonizan la actividad antitumoral al bloquear los reguladores negativos de la función de las células T que existen tanto en las células inmunitarias como en las tumorales. Sin embargo, este efecto sobre el sistema inmunitario puede desencadenar eventos adversos relacionados como, por ejemplo, trastornos gastrointestinales (enterocolitis, enfermedad celíaca, gastritis), dermatológicos (erupción maculopapular, vitíligo, psoriasis), hepáticos (hepatitis) y endocrinos. Aunque con menor frecuencia, puede ocurrir toxicidad en sistema nervioso central, pulmones, riñones, páncreas, médula ósea y ojos.

La incidencia de efectos adversos endocrinológicos (EAE) notificados con el uso de IPCI oscila entre el 5 y el 20%.<sup>28</sup> Los más comunes son la hipofisitis aguda que produce hipopituitarismo y conduce a insuficiencia adrenal (IA) central, hipotiroidismo central e hipogonadismo hipogonadotrópico y enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis) o anomalías en las pruebas de función tiroidea. Las endocrinopatías notificadas con menos frecuencia incluyen diabetes mellitus (DM) tipo 1 (DM1), IA primaria, hipercalcemia e hipoparatiroidismo. La hipofisitis aparece con mayor frecuencia en mujeres y en hombres mayores de 60 años. La toxicidad esquelética parece ser poco común, representando menos del 1% de los informes generales. El reconocimiento temprano y el manejo adecuado de estas toxicidades son fundamentales para reducir la aparición de complicaciones potencialmente mortales. La interpretación de los resultados de la evaluación hormonal puede complicarse por la enfermedad aguda y la administración de medicamentos que afectan el eje pituitario-tiroideo-suprarrenal. Además, con excepción de las pruebas de función tiroidea, las pruebas de laboratorio para la disfunción endocrina rara vez se realizan de forma rutinaria. En esta oportunidad, vamos a revisar la disfunción tiroidea asociada a IPCI.

La disfunción tiroidea es un efecto secundario frecuente de los ICPI. La incidencia de hipotiroidismo varía del 6 al 13% y la tirotoxicosis varía del 3 al 16%. Sin embargo, cuando se incluyen el hipotiroidismo o el hipertiroidismo subclínicos, la incidencia puede alcanzar el 28% y el 22%, respectivamente. El riesgo de hipertiroidismo e hipotiroidismo es mayor en pacientes tratados con anti-PD1 frente a anti-PD-L1 y anti-CTLA-4. Con la combinación de inmunoterapia el riesgo de to-

xicidad tiroidea es aproximadamente el doble que con monoterapia. La disfunción tiroidea ocurre con mayor frecuencia entre el 2° y 4° ciclo, pero se han reportado casos hasta tres años después del inicio del tratamiento, o incluso tan tempranamente como en el primer ciclo. En la Tabla I se expone la mediana de tiempo (en meses) desde el inicio de tratamiento con IPCI y el desarrollo de la toxicidad tiroidea. El riesgo de desarrollar trastorno tiroideo depende, al igual que para los ITQ, de los

antecedentes del paciente (predominio femenino y en ancianos), la existencia de trastorno tiroideo asociado, el tiempo de exposición y la combinación con otro IPCI. No está formalmente establecido que la presencia de ATPO o Tg-Abs, o los niveles de TSH en el extremo superior del rango normal antes de la prescripción de inmunoterapia estén asociados con una mayor riesgo de disfunción tiroidea.

Actualmente, se acepta que esta toxicidad se debe

**Tabla I.** Mediana de tiempo en meses entre inicio de la inmunoterapia y toxicidad tiroidea (modificado de Del Rivero y col.).

Clase de IPCI	Anti-CTLA4	Anti-PD1		Anti-PDL1
Nombre de IPCI	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
<b>Hipertiroidismo</b>	1,64 (1,18-3,64)	0,76-1.48 (0,03-14,2)	1,4 (0,03-22)	3,2 (1,4-5,8) en CCR
				4,9 (0,69-31) en NSCLC
<b>Hipotiroidismo</b>	2,13 (0,85-2,96)	2-3 (0,03-22)	3,5 (0,03-19)	5,4 (0,69-11,3) en CCR
				4,8 (0,49-31) en NSCLC

Abreviaturas: IPCI, inhibidores de puntos de control inmunitario; CCR, carcinoma de células renales; NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas

a una tiroiditis linfocítica silente, que en su presentación clínica es similar a la tiroiditis posparto, en el momento de la reactivación fisiológica del sistema inmune. Tras la amplificación de la respuesta inmunitaria adaptativa, se produce una reacción inmunitaria citotóxica mediada por células ligada a células NK maduras, células T colaboradoras CD4+ y células T CD8+ citotóxicas. A diferencia de las enfermedades autoinmunes típicas, por ejemplo, los trastornos autoinmunes iatrogénicos relacionados con ICPI se acompañan de una disminución de algunas células inmunosupresoras y un aumento de la expresión de HLA-DR en la superficie de los monocitos CD14+CD16+. Sin embargo, es posible que esta concepción fisiopatológica evolucione con el surgimiento de nuevas investigaciones.

### Hipotiroidismo primario

Los síntomas que nos pueden hacer sospechar esta condición consisten en aumento de peso, intolerancia al frío, estreñimiento, depresión, pérdida de cabello, edema y astenia. El diagnóstico se establece mediante

pruebas de laboratorio que muestran TSH alta y T4 libre baja. Si estas pruebas son positivas, se recomiendan pruebas adicionales de ATPO. Los pacientes con hipotiroidismo primario deben recibir reemplazo con levotiroxina según las pautas actuales, comenzando con una dosis de 0,8 a 1,6 µg/kg.día. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades cardíacas, se recomienda una dosis inicial más baja de 25 a 50 µg por día con un aumento lento de la titulación para lograr la normalización de las pruebas de función tiroidea. También se recomienda repetir las pruebas de función tiroidea antes de cada dosis de inmunoterapia, dentro de las 6 a 8 semanas posteriores al inicio del reemplazo de hormonas tiroideas o ante cambio de dosis. Antes de iniciar tratamiento con levotiroxina es pertinente descartar insuficiencia adrenal concomitante.

### Hipertiroidismo

Los síntomas más comunes de hipertiroidismo son pérdida de peso y taquicardia. Otros síntomas pueden ser la intolerancia al calor, temblores, ansie-

dad, diarrea y síntomas de actividad hipermetabólica. El diagnóstico se lleva a cabo ante niveles elevados de T4 libre o triyodotironina total (T3T) junto a niveles bajos de TSH. Esta complicación suele aparecer entre los 21 y 75 días de iniciado el IPCI. Mientras que la enfermedad de Graves-Basedow es muy rara, la tiroiditis es la causa más frecuente de tirotoxicosis y se observa con mayor frecuencia con los inhibidores de PD-1/PD-L1 que con los agentes anti-CTLA-4. La mayoría de las anomalías tiroideas son de bajo grado; sin embargo, se han notificado casos de tormenta tiroidea. El diagnóstico diferencial más importante es el síndrome del eutiroideo enfermo, caracterizado por TSH baja, pero no completamente suprimida, y niveles normales o bajos de T4 libre y T3T.

Entre las pruebas complementarias, se puede proceder a la determinación de los TRAbs o los ATPO. También podría plantearse un estudio de captación y centellograma tiroideo en casos donde la etiología no esté clara. Sin embargo, debido a que la principal causa es la tiroiditis, el impacto en el manejo clínico de estas exploraciones resulta insignificante. En casos excepcionales, donde se constaten hallazgos clínicos relacionados con la enfermedad de Graves (por ejemplo, oftalmopatía de Graves) estaría indicada la determinación de TRAbs y/o relación de captación tiroidea.

La tirotoxicosis causada por tiroiditis debe tratarse de manera sintomática con betabloqueantes (por ejemplo, 40-120 mg de propranolol por vía oral al día en dosis divididas, o 25-50 mg de atenolol por vía oral una o dos veces al día) para lograr un control de la taquicardia, los temblores y otros signos y síntomas relacionados con la tirotoxicosis. En casos raros de tirotoxicosis grave, puede plantearse un curso corto de glucocorticoides (1 mg/kg.día de prednisona o equivalente durante 1 a 2 semanas). Su utilidad radicaría tanto en su capacidad para suprimir la destrucción tiroidea como por la inhibición de la conversión periférica de T4 a T3, la hormona tiroidea más activa.

Es importante resaltar que los fármacos antitiroideos como las tionamidas (en nuestro medio, el metimazol) y el yodo radiactivo (yodo-131) no tienen ningún papel en la tirotoxicosis inducida por IPCI, ya que esta toxicidad no es causada por un exceso de síntesis de hormona tiroidea sino por la destrucción de la tiroidea. Asimismo, la tiroiditis es un proceso autolimitado que conduce, de manera inexorable, al hipotiroidismo transitorio o permanente en una mediana de 6 a 12 semanas. Por lo tanto, se sugiere la reevaluación de los niveles de TSH y T4L cada 2-3 semanas. Ante una elevación de TSH  $\geq 10$  mUI/ml y/o niveles bajos de T4L se justifica el inicio de terapia con levotiroxina.

Se han publicado varias guías para el manejo de los trastornos de la tiroides inducidos por IPCI (II).<sup>10</sup>

### Discusión del caso

El caso presentado describe un paciente que presenta toxicidad tiroidea, puntualmente una tiroiditis inducida por pembrolizumab, con una fase inicial de tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo. La utilización de metimazol durante la fase de tirotoxicosis fue incorrecta. Eventualmente, podría haberse instaurado tratamiento sintomático con betabloqueantes y/o glucocorticoides. Como refleja la literatura, la enfermedad de Graves es muy rara; sin embargo, en caso de duda diagnóstica podrían haberse determinado ATPO y/o TRAbs. El tratamiento ulterior con levotiroxina, durante la fase de hipotiroidismo, se llevó a cabo con la dosis diaria habitual (1,5-1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{día}$ ).

### Conclusiones

La disfunción tiroidea se encuentra entre los efectos adversos más comunes durante la inmunoterapia anti-PD-1. Durante la fase de tirotoxicosis, el uso sistemático de tionamidas no se encuentra justificado ya que el proceso de tiroiditis es autolimitado, y la mayoría de las veces evoluciona espontáneamente hacia el hipotiroidismo.

**Tabla II.** Guías para el manejo de los trastornos tiroideos asociados a inmunoterapia (modificado de Deligiorgi y col.).

	ASCO <sup>25</sup>	SITC <sup>26</sup>	NCCN <sup>27</sup>	ESMO <sup>28</sup>
<b>Hipotiroidismo</b>	G1: continuar con IPCI			
	G2: podría evaluarse suspensión de IPCI hasta resolución de síntomas		HS: continuar IPCI	HS: LT4 si astenia
	TSH ≥10 µUI/ml o TSH ≥4 µUI/ml + síntomas: LT-4	G ≤2: LT-4	Evaluación de función tiroidea cada 4-6 semanas.	Titulación de LT-4 hasta normalización de TSH.
	Evaluación de función tiroidea cada 4-6 semanas y titulación de dosis	Evaluación de función tiroidea cada 4-6 semanas y titulación de dosis.	TSH ≥10 µUI/ml y/o síntomas: LT-4	Tiroiditis inflamatoria: prednisona 1 mg/kg.día con descenso gradual.
	G-4: LT-4 y suspensión de IPCI	G ≥3: suspensión de IPCI y LT4	pocas semanas y titulación de dosis.	Considerar suspensión de ICPI en caso de paciente sintomático
	LT-4 EV en caso de mixedema. Consulta endocrinológica		Consulta endocrinológica	
<b>Tirotoxicosis</b>	G1: continuar con IPCI			
	G2: podría evaluarse suspensión de IPCI hasta resolución de síntomas	β-bloqueantes.	No síntomas: continuar IPCI.	β-bloqueantes.
	G3-4: igual que G2.	Evaluación de función tiroidea cada 2 semanas.	β-bloqueantes.	En raras situaciones: MMI o esteroides.
	Pacientes internados: prednisona 1-2 mg/kg.día (o equivalente) con descenso en 1-2 semanas.	Suspensión de IPCI en caso de toxicidad G≥3	Evaluación de función tiroidea cada 4-6 semanas.	Suspensión de IPCI hasta resolución de síntomas.
	Solución saturada de yoduro de potasio o tionamidas			

Abreviaturas: ASCO, *American Society of Clinical Oncology*; SITC, *Society of Immunotherapy of Cancer*; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; ESMO, *European Society for Medical Oncology*; G, grado; IPCI, inhibidores de puntos de control inmunitarios; TSH, tirotrófina; LT-4, levotiroxina; MMI; metimazol.

## Referencias

1. DiMasi JA, Grabowski HG. *Economics of new oncology drug development*. J Clin Oncol 25: 209-16, 2007.
2. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, y col. *Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer*. N Engl J Med 366: 2455-65, 2012.
3. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, y col. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med 366: 2443-54, 2012.
4. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, y col. *Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study*. Lancet Oncol 18: 1182-91, 2017. Errata en: Lancet Oncol 18: e510, 2017.
5. Mehrvarz Sarshekeh A, Overman MJ, Kopetz S. *Nivolumab in the treatment of microsatellite instability high metastatic colorectal cancer*. Future Oncol 14: 1869-74, 2018.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, y col. *Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade*. Science. 357: 409-13, 2017.
7. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska J, y col. *Endocrine-related adverse events related to immune checkpoint inhibitors: Proposed algorithms for management*. Oncologist 25: 290-300, 2020.
8. Cheng R, Cooper A, Kench J, y col. *Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist*. J Gastroenterol Hepatol 30: 657-66, 2015.
9. Gentile NM, D'Souza A, Fujii LL, y col. *Association between ipilimumab and celiac disease*. Mayo Clin Proc 88: 414-7, 2013.
10. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. *Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis*. Future Oncol 11: 2471-84, 2015.
11. Kleiner DE, Berman D. *Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma*. Dig Dis Sci 57: 2233-40, 2012.
12. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, y col. *Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors*. J Clin Endocrinol Metab 98: 1361-75, 2013.
13. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, y col. *Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses*. Eur J Endocrinol 169: R153-64, 2013.
14. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. *Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy*. Ann Endocrinol (Paris) 79: 555-61, 2018.
15. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, y col. *Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis*. JAMA Oncol. 4: 173-82, 2018.
16. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, y col. *Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab*. J Clin Endocrinol Metab 101: 4431-39, 2016.
17. Porta C, Gore ME, Rini BI, y col. *Long-term safety of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma*. Eur Urol 69: 345-51, 2016.
18. Iwatani Y, Amino N, Tamaki H, y col. *Increase in peripheral large granular lymphocytes in postpartum autoimmune thyroiditis*. Endocrinol Jpn 35: 447-53, 1988.
19. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, y col. *Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms*. J Clin Endocrinol Metab 102: 2770-80, 2017.
20. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, y col. *Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management*. Cancer 124: 1111-21, 2018.
21. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. *A rare case of thyroid storm*. BMJ Case Rep 2016;10.1136/bcr-2016-214603, 2016.
22. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, y col. *Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol. 28: 583-9, 2017.
23. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, y col. *Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy*. Cancer Immunol Res 5: 1133-40, 2017.
24. Nayak B, Burman K. *Thyrototoxicosis and thyroid storm*. Endocrinol Metab Clin North Am 35: 663-86, 2006.
25. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, y col. *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 36: 1714-68, 2018.
26. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, y col. *Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group.* J Immunother Cancer 5: 95, 2017.
27. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, y col. *Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019.* J Natl Compr Canc Netw 17: 255-89, 2019.
28. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, y col. *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 28 (Suppl 4): iv119-iv142, 2017.
29. Deligiorgi MV, Sagredou S, Vakkas L, Trafalis DT. *The continuum of thyroid disorders related to immune checkpoint inhibitors: still many pending queries.* Cancers (Basel) 13: 5277, 2021.