

Eventos adversos cutáneos relacionados inmunológicamente con inhibidores de los puntos de control: una revisión de la literatura

Cutaneous immune-related adverse events to immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review

Rebeca Palafox-Romo,¹ Andrea Malagón-Liceaga¹ y Silvia Méndez-Flores¹

¹ Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán

RESUMEN

En este artículo se revisa la relevancia de los efectos adversos cutáneos asociados a la inmunoterapia mediante inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI), como los que van contra la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1), el ligando de muerte celular programada-1 (PD-L1) y el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), que han transformado el abordaje terapéutico del cáncer. Aunque estos ICI potencian respuestas inmunológicas contra células malignas, también pueden inducir afecciones cutáneas, desde exantemas hasta el síndrome similar a Stevens-Johnson. La incidencia varía según el tipo de ICI y el cáncer tratado. Se destaca la necesidad de gestionar rigurosamente estos efectos adversos proponiendo pautas según su gravedad, y se enfatiza la colaboración entre oncólogos y dermatólogos.

PALABRAS CLAVE: inhibidores del punto de control inmunológico, reacciones adversas, cutáneas, inmunoterapia, inmunología.

Introducción

Gracias a la nueva inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control inmunológico (ICI, *immune checkpoint inhibitors*), muchos pacientes en todo el mundo han mejorado el pronóstico de sus neoplasias. Las moléculas objetivo de estos ICI incluyen la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1), la proteína ligando de muerte celular programada-1 (PD-L1) y el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), los cuales se utilizan para tratar neoplasias como el melanoma, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y otros tumores sólidos. Al modificar las respuestas inmunitarias se controla el crecimiento del tumor. Sin embargo, esta activación inmunológica puede inducir efectos adversos en diferentes

ABSTRACT

This article reviews the relevance of cutaneous adverse effects associated with immunotherapy using immune checkpoint inhibitors (ICI), such as those targeting programmed cell death protein 1 (PD-1), programmed cell death ligand 1 (PD-L1), and cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), which have transformed the therapeutic approach to cancer. While these ICI enhance immune responses against malignant cells, they can also induce skin conditions ranging from exanthema to Stevens-Johnson-like reactions. The incidence varies depending on the type of ICI and the treated cancer. The need for meticulous management of these adverse effects is emphasized, proposing guidelines based on severity and highlighting the collaboration between oncologists and dermatologists.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitors, adverse reactions, cutaneous, immunotherapy, immunology.

sistemas y órganos, los más comunes son los que afectan la piel. En esta revisión nos enfocamos precisamente en los efectos adversos relacionados inmunológicamente que aparecen en la piel denominados efectos adversos cutáneos relacionados con el sistema inmunológico (cirAES).¹

Fundamento inmunológico y farmacológico

Los sistemas inmunológico innato y adaptativo del cuerpo humano trabajan en conjunto para reconocer y eliminar células malignas. Los puntos de control inmunológico son naturalmente vías inhibitorias diseñadas para prevenir reacciones autoinmunes indeseadas.² Un aspecto fundamental de estos puntos de control radica en su papel crucial para mantener la autotolerancia, evitando la

CORRESPONDENCIA

Dra. Silvia Méndez-Flores ■ silvia.mendezf@incmnsz.mx ■ Teléfono: 55 5485 0766

Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán; Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

autoinmunidad y el daño a los tejidos normales durante respuestas inmunitarias a infecciones.³ Sin embargo, las células cancerosas aprovechan estos puntos de control para eludir la respuesta inmunológica, inhibiendo la activación de los linfocitos T, lo que les permite evadir el sistema inmunológico.²

Dentro del microambiente tumoral, los linfocitos T desempeñan un papel fundamental al reconocer antígenos en la superficie de las células cancerosas a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Cuando los linfocitos T se activan, presentan receptores inhibidores en su superficie, como CTLA-4 y PD-1. En ausencia de ligandos, los linfocitos T mantienen su actividad, pero cuando se unen a sus ligandos correspondientes, estas moléculas envían señales inhibitorias que frenan la activación de los linfocitos T. Las células tumorales explotan estos mecanismos de control para evitar la acción destructiva de los linfocitos T, expresando ligandos como PD-L1. Al bloquear estas interacciones receptor-ligando con anticuerpos, se pueden liberar los “frenos” de los linfocitos T, mejorando así su capacidad para combatir el cáncer.²

En 2010, el ipilimumab, un bloqueador de CTLA-4, hizo historia al convertirse en el primer ICI aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).⁴ Este logro histórico se basó en su capacidad para mejorar la supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado, superando en ensayos de fase 3 a la quimioterapia en la fase inicial del tratamiento.³ Esto presentó una nueva opción de tratamiento para pacientes con melanoma metastásico, quienes previamente tenían pocas opciones terapéuticas. Además del ipilimumab, se desarrolló otro inhibidor de CTLA-4 llamado tremelimumab.⁴

La FDA también otorgó la aprobación a dos anticuerpos PD-1 (pembrolizumab y nivolumab) y tres anticuerpos PD-L1 (atezolizumab, avelumab y durvalumab).⁴ En ensayos clínicos de fase 3 para el melanoma metastásico, tanto el pembrolizumab como el nivolumab demostraron ser más efectivos que el ipilimumab en pacientes sin tratamiento previo. A los cinco años, las tasas de supervivencia global fueron significativamente más altas: alcanzaron 43% para pembrolizumab y 44% para nivolumab, en contraste con el 26% observado en ipilimumab. Además, los anticuerpos anti-PD-1 presentaron un perfil de seguridad más favorable en comparación con el ipilimumab. Los investigadores también exploraron la combinación de ipilimumab y nivolumab, logrando respuestas más profundas, aunque con un mayor riesgo de cirAEs.³

Los agentes CTLA-4, PD-1 y PD-L1 han recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento de diversos tipos de

cáncer, incluidos melanoma metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de Hodgkin, cáncer urotelial, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites y otros cánceres con alta inestabilidad de microsatélites.⁴

Epidemiología

La incidencia de los cirAEs varía de 30 a 60% con el uso de los ICI.⁵ Sin embargo, estas cifras varían según el tipo de ICI utilizado. La incidencia es más alta con anti-CTLA-4 y con la combinación de anti-CTLA-4 y anti-PD-1.⁶ Específicamente, en lo que respecta a los efectos adversos cutáneos de grados 3 a 4 (graves o potencialmente mortales), la incidencia es más alta con la monoterapia de anti-PDL-1.⁷ Los eventos adversos cutáneos son más propensos a ocurrir en el contexto del melanoma que en otros tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el carcinoma renal de células claras.^{7,8} Aunque el intervalo de tiempo hasta el inicio de los efectos adversos relacionados con la inmunoterapia es variable, en general ocurren semanas o meses después de comenzar la inmunoterapia, y comúnmente los eventos que afectan la piel son los primeros en aparecer.⁹

Presentación clínica

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) estableció un sistema de calificación para evaluar la gravedad de los cirAEs (tabla 1).

Exantema maculopapular: es la presentación más común de los cirAEs. Se manifiesta como pápulas y máculas eritematosas pruriginosas en el tronco y las extremidades, en general afecta más de 30% de la superficie corporal. Los

Tabla 1. Sistema de calificación para evaluar la gravedad de los cirAEs

GRADO	CLÍNICA
1	Asintomático con máculas/pápulas que cubren principalmente más de 10% de la superficie corporal
2	Máculas/pápulas que cubren de 10 a 30% de la superficie corporal, pueden ser sintomáticas o asintomáticas
3	Aproximadamente más de 30% de la superficie corporal está cubierta. Aparición de máculas/pápulas con o sin síntomas
4	Ésta es la respuesta cutánea más grave y puede ser potencialmente mortal, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la dermatitis bullosa que afecta aproximadamente más de 30% de la superficie corporal. Se deben brindar cuidados intensivos para un manejo adecuado

hallazgos histopatológicos incluyen una dermatitis superficial con infiltrado linfocítico perivascular de células T CD4+ y eosinófilos. Típicamente sigue un curso benigno y autolimitado, incluso si se continúa con el agente causal, que suele ser un anti-CTLA4. Sin embargo, en ocasiones puede ser la presentación inicial de una reacción grave (grado 4), como el síndrome de Stevens-Johnson (ssj) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Cuando se presenta en grados 1 a 3, el tratamiento se basa en aliviar los síntomas, se puede considerar la terapia con corticosteroides tópicos y no se recomienda suspender la inmunoterapia. Por otro lado, las MPR de grado 4 se deben tratar con corticosteroides sistémicos, considerando seriamente la suspensión de los ICI.^{1,10,11}

Dermatitis liquenoide: las erupciones tipo liquen plano se encuentran a menudo en pacientes tratados con ICI anti-PD-1/PD-L1, y su inicio es más tardío en comparación con el exantema máculopapular.¹ Se presentan como placas eritematosas violáceas discretas, principalmente en el tronco y las extremidades.^{1,12} El prurito puede ser grave y debilitante. Las características histológicas incluyen un infiltrado linfocítico en banda superficial a lo largo de la unión dermoepidérmica, con dermatitis de interfaz vacuolar parcheada a florido y queratinocitos apoptóticos en las capas basales/suprabasales, asociados con hipergranulosis, acantosis, espongirosis y eosinófilos. La inmunotinción muestra un infiltrado de células T mixtas CD4+/CD8+ o predominantemente CD4+. El manejo se basa en el uso de esteroides tópicos y, en casos graves, raramente se considera el uso de corticosteroides sistémicos.^{1,6,12,13}

Psoriasis: la reacción más común a los ICI en relación con la psoriasis suele ser la reactivación de la psoriasis preexistente. Sin embargo, también pueden aparecer nuevas lesiones. Se han reportado casos de artritis psoriásica, que generalmente se trata con metotrexato y dosis bajas de corticosteroides. La morfología y la histopatología son clásicas de la psoriasis en placas, aunque se han registrado otros subtipos. La diferenciación histológica se basa en la infiltración de células T CD8+ en la epidermis. Esta reacción se trata con esteroides tópicos, análogos de la vitamina D3, fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha, retinoides y algunos medicamentos biológicos que actúan sobre el eje IL-17/IL-23. Algunos pacientes pueden necesitar suspender la terapia con ICI.^{1,6,12}

Vitiligo: casi siempre se presenta en pacientes en tratamiento por melanoma.¹⁰ La incidencia de vitiligo en pacientes tratados con ICI varía entre 8 y 25%, y consiste en la aparición tardía (alrededor de siete semanas luego de la primera dosis) de máculas acrómicas en zonas fotoexpuestas;¹² casi siempre de distribución bilateral y

simétrica. Estas lesiones se pueden diseminar y ocasionar despigmentación del cabello, las cejas y las pestañas.¹⁴ Característicamente no presentan fenómeno de Koebner. No hay un tratamiento específico y las lesiones pueden persistir después de suspender la inmunoterapia. Se ha reportado algún beneficio utilizando esteroides tópicos, tacrolimus tópico y fototerapia. Recientemente se encontró que la aparición del vitiligo puede ser un marcador de buena respuesta al tratamiento.¹⁵

Afección de anexos: la alopecia se presenta en 1 a 2% de los pacientes tratados con anti-PD-1 o PD-L1, se manifiesta con un fenotipo similar a la alopecia areata, alrededor de uno a 12 meses desde el inicio de la terapia.¹⁰ En algunos casos puede provocar efluvio telógeno. No es infrecuente que se presenten cambios en la textura y el color del cabello. En la histología se evidencia alopecia no cicatricial con infiltrado perifolicular de células T.^{1,12} Similar a lo descrito con el vitiligo, la aparición de alopecia se ha asociado con una mejor respuesta al tratamiento con ICI. Existen reportes de que el cabello puede volver a crecer con tratamiento esteroide tópico e intralesional, incluso sin suspender la inmunoterapia, aunque también existen casos en los que la alopecia persiste.¹⁰ Raramente se han reportado cambios ungueales, como distrofia ungueal, con la inmunoterapia.¹⁶

Vasculitis: aunque es raro, se han reportado casos de vasculitis de medianos y grandes vasos asociadas a tratamiento con anti-PD-1, la mayoría en pacientes tratados por melanoma. Se han informado: arteritis de células gigantes, aortitis, vasculitis del sistema nervioso central, livedo reticular, necrosis digital y vasculitis leucocitoclástica. Todas se presentaron con púrpura palpable en las extremidades y al menos otro órgano afectado. En biopsia por sacabocado se reveló infiltración por neutrófilos y linfocitos con necrosis fibrinoide focal. El tratamiento más común es suspender la inmunoterapia y altas dosis de corticosteroides sistémicos.¹⁰

Penfigoide ampolloso: se ha demostrado que otros medicamentos están implicados en un penfigoide ampolloso inducido por fármacos, como antibióticos y antihipertensivos. Asimismo, este padecimiento puede ser inducido por anti-PD-1 y anti-PD-L1, o bien, exacerbarse por anti-PD-1 o anti-CTLA4. Un análisis retrospectivo demostró una incidencia de enfermedades ampollosas de 1% en estos pacientes, en un periodo de dos años.¹⁷ La latencia de presentación clínica es de 21 a 113 días (promedio 78 días). Los síntomas inician como un exantema maculopapular no específico, muy difícil de diferenciar de otras entidades. Para su diagnóstico, el estudio más sensible es la inmunofluorescencia directa que demuestra depósitos

lineares de IGG en la unión dermoepidérmica. Se recomienda tratar con esteroides tanto tópicos como sistémicos, y considerar el uso de antibióticos como las tetraciclinas o el rituximab.¹⁰

Escleroderma: es un irAE cutáneo raro. Terrier y colaboradores resumieron 10 casos: seis de esclerosis sistémica y cuatro de morfea, de éstos, seis casos se asociaron al uso de pembrolizumab y cuatro a nivolumab. Se trataron con altas dosis de corticosteroides y la mayoría mostró mejoría de la esclerosis.¹¹

Otros irAEs cutáneos más raros incluyen sarcoidosis, DRESS, dermatomiositis, síndrome Sicca, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, enfermedad de Grover, queratoacantomas, queratosis actínicas, carcinoma de células escamosas, eritema nudoso, dermatitis acneiforme, rosácea, celulitis peritumoral, fotosensibilidad y urticaria.^{6,10}

Erupción mucocutánea progresiva relacionada con inmunoterapia (PIRME): presentaciones atípicas similares a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) se han asociado con los ICI. Se ha propuesto el término de PIRME para dichas afecciones. Comparado con la presentación habitual de estas entidades, generalmente presentan un curso más leve, con involucramiento ocular muy raro y respuesta favorable al tratamiento.^{11,18} En una revisión sistemática de 18 casos de PIRME se identificó un promedio de periodo de latencia de cuatro semanas (tipo NET) hasta cinco a ocho semanas (tipo SSJ) para el inicio de la dermatosis. La mayoría fueron secundarias a nivolumab y pembrolizumab.

Actualmente se recomienda que luego de una reacción de este tipo se suspenda la inmunoterapia, así como otros fármacos innecesarios. Además de esto, el tratamiento utilizado es con medidas de soporte, corticosteroides sistémicos, y en algunos casos se ha reportado el uso de ciclosporina, infliximab, inmunoglobulina intravenosa, o plasmaféresis.¹⁹ Sin embargo, se han reportado casos en los que se vuelve a administrar de forma exitosa luego de la desaparición de las lesiones.^{11,18}

Tratamiento

Las guías de la ASCO son el principal consenso de manejo en los pacientes con cirAEs.

Manejo de reacciones inflamatorias y exantemas: según su gravedad, se tratan de la siguiente manera:²⁰

- Grado 1: se continúa el tratamiento con los ICI mientras se utilizan emolientes y corticosteroides tópicos de potencia leve a moderada.
- Grado 2: puede ser aconsejable suspender temporalmente el tratamiento y vigilar de forma semanal. Si

persiste más de cuatro semanas, se reclasifica como grado 3. El tratamiento incluye emolientes, antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos de potencia media a alta. Se puede iniciar prednisona.

- Grado 3: se deben suspender los ICI. Además del tratamiento tópico, se inicia la prednisona oral con reducción gradual. Para el prurito se puede considerar la fototerapia. Una vez que la afección mejora a grado 1 o menos con dosis de prednisona debajo de 10 mg/día, se puede reanudar la terapia con ICI con supervisión estrecha. Para los pacientes con predominio de prurito se pueden considerar gabapentina, pregabalina o dupilumab.
- Grado 4: es necesario suspender de inmediato el tratamiento y se requiere la intervención urgente de especialistas en oncología y dermatología. Se administran corticosteroides sistémicos en dosis altas, como metilprednisolona IV. Si no se logra el grado 1, se deben explorar otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la neoplasia. Si los ICI son la única opción, considere reiniciarlos bajo una supervisión estricta.

Manejo de reacciones ampollas: se tratan de igual forma de acuerdo con su gravedad:²⁰

- Grado 1: si las ampollas cubren menos de 10% de la superficie corporal, y son asintomáticas y no inflamatorias, no es necesario suspender el tratamiento y se debe proporcionar cuidado local de la lesión.
- Grado 2: se debe suspender la terapia y brindar cuidados generales de las heridas, lo que incluye el uso de petrolato y vendajes o gasas sobre erosiones abiertas. Se debe iniciar el uso de esteroides tópicos de alta potencia (clobetasol, betametasona o equivalente) y reevaluar cada tres días. Mantener un umbral bajo para comenzar prednisona oral de 0.5-1 mg/kg/día, con una reducción gradual durante cuatro semanas.
- Grado 3: suspender el tratamiento y considerar la hospitalización. Administrar metilprednisolona IV en una dosis de 1-2 mg/kg y hacer la transición a esteroides orales, reduciendo la dosis durante cuatro semanas. Si se diagnostica pénfigo bulloso, se debe evitar el uso prolongado de esteroides sistémicos, utilizando opciones como inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y rituximab. El dermatólogo determinará si es adecuado reanudar el tratamiento una vez que los síntomas mejoren.
- Grado 4: se debe suspender permanentemente el tratamiento con ICI. El paciente debe ser hospitalizado de inmediato y se debe administrar metilprednisolona IV

a 1-2 mg/kg y hacer la transición a esteroides orales con un programa de reducción de cuatro semanas.

Reacciones cutáneas graves: se debe realizar una interrupción permanente de los ICPI, y ante el involucro de mucosas, considerar la posibilidad de interconsulta inmediata con el área de Dermatología. Además, se debe llevar a cabo un monitoreo cercano.²⁰

- Grados 1 o 2: no existen.
- Grado 3: estas reacciones se caracterizan por el desprendimiento de la piel que afecta menos de 10% de la superficie corporal y presenta signos como eritema, púrpura y epidermolisis, con participación de las mucosas. En estos casos se recomienda suspender la terapia con ICI y llevar a cabo la admisión en una unidad de quemados. Se debe dar prioridad al equilibrio de líquidos y electrolitos, así como a la reducción de las pérdidas insensibles de agua y la prevención de infecciones. El tratamiento incluye el uso de emolientes tópicos, petrolato, antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos de alta potencia. Además, se administra metilprednisolona IV en una dosis de 0.5-1 mg/kg, con cambio a corticosteroides orales una vez que se observe una respuesta y reducción gradual durante cuatro semanas. Es importante tener en cuenta que es posible que sea necesario prolongar la inmunosupresión en casos de DRESS o síndrome de hipersensibilidad. En caso de afectación de las mucosas en SSJ o NET, es esencial contar con la colaboración de especialidades adecuadas como oftalmología, urología, ginecología u otorrinolaringología.
- Grado 4: estas reacciones se caracterizan porque cubren $\geq 10\%$ de la superficie corporal total y presentan síntomas sistémicos junto con alteraciones en los análisis de sangre. En tales casos, se debe interrumpir inmediatamente el uso de los ICI y proceder con la admisión en alguna unidad de quemados o en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Además, se debe considerar la posibilidad de interconsultas adicionales. El tratamiento comienza con metilprednisolona IV en una dosis de 1-2 mg/kg, seguida de una reducción gradual. En situaciones en las que los esteroides no resulten efectivos, se pueden emplear inmunoglobulina intravenosa o ciclosporina. Asimismo, es esencial tener en cuenta la posibilidad de consultas para el manejo del dolor o atención paliativa, especialmente en casos de DRESS.

Conclusión

La terapia inmunológica con inhibidores del punto de control (ICI) aprovecha los mecanismos utilizados por

las neoplasias para evadir la respuesta inmunológica, reactivándolos para erradicar tumores. A pesar de su eficacia, se ha observado un aumento de reacciones adversas, en especial cutáneas, asociadas sorprendentemente a un pronóstico oncológico más favorable. El manejo de estas reacciones implica medidas de apoyo y esteroides, así como considerar la suspensión sólo en casos graves (grado 4). Esta estrategia es crucial, ya que la identificación precisa evita sobretratamiento e interrupción innecesaria de la inmunoterapia, que a menudo representa la mejor opción terapéutica para pacientes con neoplasias. Comprender estas complejidades ofrece un equilibrio esencial entre eficacia y seguridad en el tratamiento oncológico, resaltando la importancia de una gestión cuidadosa de las reacciones adversas para optimizar los beneficios de la terapia inmunológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sakurai K, Niitsuma S, Iizuka A *et al.*, Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors, *Allergol Int* 2022; 71(2):169-78.
2. Li B, Chan HL y Chen P, Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges, *Curr Med Chem* 2019; 26(17): 3009-25.
3. Carlino MS, Larkin J y Long GV, Immune checkpoint inhibitors in melanoma, *Lancet* 2021; 398(10304):1002-14.
4. Wang J, Yang T y Xu J, Therapeutic development of immune checkpoint inhibitors, *Adv Exp Med Biol* 2020; 1248:619-49.
5. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME y Kiuru M, Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: a review of histopathologic features, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(4):1130-43.
6. Sibaud V, Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy, *Am J Clin Dermatol* 2018; 19(3):345-61.
7. El Osta B, Hu F, Sadek R, Chintalapally R y Tang SC, Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials, *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 119:1-12.
8. Khoja L, Day D, Wei-Wu CT, Siu LL y Hansen AR, Tumour and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review, *Ann Oncol* 2017; 28(10):2377-85.
9. Postow MA, Sidlow R y Hellmann MD, Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade, *N Engl J Med* 2018; 378(2):158-68.
10. Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, Gniadecki R y Litvinov IV, Cutaneous immune-related adverse events (irAEs) to immune checkpoint inhibitors: a dermatology perspective on management, *J Cutan Med Surg* 2021; 25(1):59-76.
11. Watanabe T y Yamaguchi Y, Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors, *Front Immunol* 2023; 14:1071983.
12. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J y Delord JP, Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies, *Curr Opin Oncol*. 2016; 28(4):254-63.
13. 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(10):1128-36.
14. Goldinger SM, Stieger P, Meier B, Micaletto S, Contassot E, French LE *et al.*, Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy, *Clin Cancer Res* 2016; 22(16):4023-9.
 15. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G y Weber JS, Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes, *Clin Cancer Res* 2016; 22(4):886-94.
 16. Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, Oudard S, Postow MA, Hsieh JJ *et al.*, Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors, *Br J Dermatol* 2017; 176(6):1649-52.
 17. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F Jr, Szol 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(6):1081-8.
 18. Shi CR, Shaughnessy M, Sehgal K, Clark JR, Reynolds KL, Toyohara J *et al.*, Successful rechallenge with pembrolizumab after case of progressive immunotherapy-related mucocutaneous eruption (PIRME), a Stevens-Johnson syndrome-like reaction, *Int J Dermatol* 2023; 62(10):1292-4.
 19. Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, Bach DQ y Worswick S, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review, *Int J Dermatol* 2020; 59(6):e183-8.
 20. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M *et al.*, Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update, *J Clin Oncol* 2021; 39(36):4073-126.