



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ISABEL MARIA SOUSA DA COSTA NETO

***Impacto da Imunoterapia no Sistema Endócrino: Uma
Revisão Sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE ADRIANA MARGARIDA DE SOUSA LAGES

DOUTOR JOSÉ MIGUEL LOURENÇO AVIZ MIRANDA DE MELO

JANEIRO/2022

Impacto da Imunoterapia no Sistema Endócrino: Uma Revisão Sistemática
The Impact of Immunotherapy on the Endocrine System: A Systematic Review

Autor: Isabel Maria Sousa Da Costa Neto (1)

Orientador: Mestre Adriana Margarida de Sousa Lages (2)

Coorientador: Professor Doutor José Miguel Lourenço Aviz Miranda de Melo (1) (3)

Afiliação:

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(2) Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Portugal

(3) Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de Correio Eletrónico:

isabelneto.1997@gmail.com

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde.
Azinhaga de Santa Camba, Celas, 3000-548 Coimbra

Índice

<i>Lista de Abreviaturas</i>	6
<i>Resumo</i>	7
<i>Abstract</i>	9
<i>Introdução</i>	11
<i>Métodos</i>	12
Pesquisa Bibliográfica	12
Termos de Pesquisa	12
Critérios de Elegibilidade	12
Critérios de Exclusão	12
Seleção de Estudos, Coleta e Extração de Dados	13
Avaliação de Qualidade Metodológica	13
<i>Resultados</i>	14
Seleção dos Estudos	14
Características dos Estudos	14
Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas	14
Incidência de Hipotireoidismo	15
Incidência de Hipertireoidismo	15
Incidência de Hipofisite	15
Incidência de Insuficiência Suprarrenal Primária	15
Incidência de Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1	16
<i>Discussão</i>	17
<i>Limitações</i>	20
<i>Conclusão</i>	20
<i>Financiamento</i>	21
<i>Agradecimentos</i>	21
<i>Anexos</i>	22
<i>Referências bibliográficas</i>	38

Lista de Abreviaturas

ACTH: Adrenocorticotrofina

AMSTAR 2: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2*

CCR: Carcinoma de células renais

CTLA-4: Antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos

DMT1: Diabetes *mellitus* tipo 1

EA: Efeitos Adversos

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

FSH: Hormona estimulante folicular

GAD65: Descarboxilase do ácido glutâmico 65 (

HLA: Sistema antígeno leucocitário humano

ICI: Inibidores de *checkpoint* imunológicos

NSCL: Cancro de não células pequenas do pulmão

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PD-1: Antígeno da proteína 1 de morte celular programada

PD-L1: Ligando do antígeno da proteína 1 de morte celular programada

PICO: *Population, Intervention, Comparison, Outcome*

PTPN22: Proteína tirosina-fosfatase não recetor tipo 22

QT: Quimioterapia

RCT: Ensaio Clínico Randomizado

SI: Sistema Imunitário

TSH: Hormona Estimulante da Tireoide

Resumo

Introdução: Os inibidores de *checkpoint* imunológico demonstraram ser uma valiosa arma terapêutica no tratamento contra diversas neoplasias como o melanoma, cancro do pulmão de não pequenas e o carcinoma de células renais. No entanto, a sua utilização não está isenta de efeitos adversos diversos.

Objetivo: Pretendemos avaliar os efeitos adversos endócrinos associados às diferentes classes de imunomoduladores.

Metodologia: Esta revisão foi elaborada de acordo com os critérios *PRISMA 2020*. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram a *PubMed* e *Scopus*, entre Maio e Dezembro de 2021. Foram seleccionadas revisões sistemáticas, escritas em inglês ou português, que avaliassem os efeitos adversos endócrinos da utilização da imunoterapia no tratamento de diversas neoplasias. A escala AMSTAR 2 foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica.

Resultados: Foram identificadas 127 revisões, tendo sido eliminadas 101 por não cumprirem os critérios de elegibilidade. Uma revisão foi eliminada por ter qualidade baixa após aplicados os critérios da escala AMSTAR 2. 25 meta-análises foram incluídas nesta revisão. A incidência global de hipotiroidismo variou entre 6.6-13.8%, do hipertiroidismo 2.9-4.54%, hipofisite 0.6-1.31%, insuficiência suprarrenal primária 0.6-0.7% e diabetes *mellitus* tipo 1 0.2%.

Limitações: Apenas 5 revisões apresentaram incidências de efeitos adversos do Tremelimumab e 7 dos inibidores do PD-L1 pelo que não foi possível aferir os efeitos adversos a si associados e estabelecer comparações com outros imunomoduladores. A insuficiência suprarrenal demonstrou ser um efeito adverso raro, pelo que não permitiu concluir qual o imunomodulador mais associado a este efeito adverso e o uso concomitante de corticosteroides no tratamento de outros efeitos adversos poderá condicionar o seu diagnóstico. Outra limitação desta revisão foi a apresentação dos resultados de várias revisões em *Odd Ratio* e *Risco Relativo*, o que conduziu a uma diminuição do número dos resultados apresentados. Existem poucas revisões sistemáticas que avaliem diretamente os efeitos adversos endócrinos associados à imunoterapia pelo que é recomendado realizar no futuro uma nova revisão *umbrella* com meta-análise.

Discussão: A incidência de hipo e hipertiroidismo encontram-se mais associada à utilização de inibidores do PD-1, a hipofisite à utilização de inibidores do CTLA-4 enquanto a diabetes *mellitus* tipo 1 se encontra mais associada aos inibidores PD-1 e PD-L1. A insuficiência suprarrenal primária é um efeito adverso raro pelo que não permite concluir a qual classe de

imunomodulador se encontra mais associada. Quando utilizados em terapêutica combinada, as incidências de todos os EA endócrinos aumentam.

Conclusão: Nesta revisão sistemática demonstrou-se que existe um maior risco de desenvolver um efeito adverso endócrino aquando da utilização dos inibidores imunológicos de *checkpoint*, sendo que a incidência de cada efeito adverso varia consoante as diferentes classes de imunomoduladores. As incidências de todos os efeitos adversos aumentam quando estes fármacos são utilizados em terapêutica combinada.

Palavras-Chave: Efeitos Adversos Imuno-dependentes, Endocrinopatia, Inibidores de *CheckPoint* Imunológico, Doenças do Sistema Endócrino

Abstract

Introduction: Immune checkpoint inhibitors have proven to be a valuable therapeutic weapon in the treatment against several neoplasms such as melanoma, non-small cell lung cancer and renal cell carcinoma. However, their use is not absent of adverse effects.

Objective: We intend to evaluate the endocrine adverse effects associated with different classes of immunomodulators.

Methodology: This review was conducted according to the PRISMA 2020 guidelines. The search occurred between May and December 2021 and the databases used were PubMed and Scopus. Systematic reviews, written in English or Portuguese, that evaluated the endocrine adverse effects of using immunotherapy in the treatment of various neoplasms were selected. The AMSTAR 2 scale was used to assess methodological quality.

Results: 127 reviews were identified and 101 were eliminated for not meeting eligibility criteria. One review was eliminated for poor quality after applying the AMSTAR 2 scale criteria. 25 meta-analyses were included in this review. The overall incidence of hypothyroidism ranged from 6.6-13.8%, of hyperthyroidism from 2.9-4.54%, hypophysitis from 0.6-1.31%, primary adrenal insufficiency from 0.6-0.7% and type 1 diabetes *mellitus* incidence was 0.2%.

Limitations: Only 5 reviews presented the incidence of adverse effects for Tremelimumab and 7 for PD-L1 inhibitors so it was not possible to draw a good conclusion about adverse effects on these drugs and compare them with other immunomodulators. Adrenal insufficiency proved to be a rare adverse effect, so it was not possible to conclude which immunomodulator was more associated with this adverse effect and the simultaneous use of corticosteroids in the treatment of other adverse effects may condition its diagnosis. Another limitation of this review was the inclusion of several reviews which results were reported in Odds Ratio and Relative Risk, this led to a decrease in the number of results presented. There are only a few systematic reviews concerning the adverse effects of immunotherapy directly on the endocrine glands, therefore it is recommended further umbrella revisions with meta-analysis.

Discussion: The incidence of hypo and hyperthyroidism is more related to the use of PD-1 inhibitors, hypophysitis with CTLA-4 inhibitors and type 1 diabetes *mellitus* with PD-1 and PD-L1 inhibitors. Primary adrenal insufficiency is a rare adverse effect, so it is not possible to conclude which class of immunomodulator it is most associated with. When used in combination therapy, the incidences of all endocrine adverse effects increase.

Conclusions: This systematic review demonstrated that there is an increased risk of developing an endocrine adverse effect when using immune checkpoint inhibitors, with the incidence of each adverse effect varying according to the different class of immunomodulator used. The incidences of all adverse effects increase when these drugs are used in combination therapy.

Keywords: Immune-Related Adverse Events, Endocrinopathy, Immune CheckPoint Inhibitor, Endocrine System Diseases

Introdução

Nos últimos anos, os inibidores de *checkpoint* imunológico demonstraram ser uma valiosa arma terapêutica em diversas neoplasias, como o melanoma, carcinoma de células renais e o cancro do pulmão de não pequenas células. (1)

As células do sistema imunitário (SI) são ativadas ou inibidas através de *checkpoints* imunológicos, que são essenciais para prevenir uma resposta exagerada ou inapropriada. As células neoplásicas, de forma a não serem reconhecidas pelo SI, expressam à sua superfície estas moléculas, permitindo a sua proliferação sem serem reconhecidas e eliminadas. Dentro destes *checkpoints*, destacam-se o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), o antígeno da proteína 1 de morte celular programada (PD-1) e o seu ligando (PD-L1). (2,3) É aqui que vão atuar os inibidores de *checkpoint*: eles ligam-se ao CTLA-4, PD-1 e PD-L1, inibindo-os, permitindo desta forma o reconhecimento das células neoplásicas pelo SI, o que conduzirá à sua destruição. (4)

Atualmente estão aprovados sete inibidores de *checkpoint* imunológico para o tratamento de vários tumores sólidos avançados, nomeadamente: Tremelimumab e Ipilimumab, inibidores da CTLA-4; Nivolumab e Pembrolizumab, inibidores do PD-1; Atezolizumab, Avelumab e Durvalumab, inibidores da PD-L1. (5,6) É de se realçar que o uso combinado destes fármacos já foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA), (7,8) nomeadamente o ipilimumab e o nivolumab no tratamento do melanoma em estágio avançado e no cancro do pulmão de não pequenas células metastático. (5,9,10)

Apesar destes fármacos trazerem uma nova esperança na área da oncologia, constatou-se que eles possuem diversos efeitos adversos (EA), das quais se devem destacar as endocrinopatias associadas à sua utilização que, se não diagnosticadas e tratadas atempadamente, poderão associar-se a importante morbilidade e mortalidade. (11) Dentro destes, os inibidores de CTLA-4 associam-se com maior frequência a hipofisite secundária enquanto os inibidores do PD-1 estão mais associados a disfunção tiroideia primária. O uso combinado de inibidores de CTLA-4 e PD-1 associam-se a um maior risco de hipofisite e disfunção tiroideia primária face ao tratamento em monoterapia. Apesar de extremamente raro, também já foram descritos casos de insuficiência suprarrenal primária, diabetes *mellitus* e hipoparatiroidismo. (4,5,12)

Assim, dado o papel fundamental do uso destes fármacos e o aumento da sua utilização no contexto do doente oncológico, o objetivo desta revisão sistemática é avaliar a prevalência e o tipo de endocrinopatia associado aos diversos inibidores de *checkpoint* imunológico.

Métodos

Esta revisão *umbrella* foi elaborada de acordo com os critérios *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020* (PRISMA). O registo do protocolo foi submetido na PROSPERO, nº 300487, aguardando aprovação.

Pesquisa Bibliográfica

Para a pesquisa bibliográfica, foram selecionadas 2 bases de dados, a *PubMed* e a *Scopus*. A primeira pesquisa foi realizada em Maio de 2021, tendo sido pré-selecionado revisões sistemáticas que mencionavam os EA endócrinos relacionados com a imunoterapia. Esta primeira pesquisa demonstrou existirem revisões sistemáticas suficientes e que seria relevante realizar uma revisão *umbrella* de revisões sistemáticas sobre esta temática. A última pesquisa foi realizada em Dezembro de 2021. Não foram aplicados limites de ano de publicação dos artigos.

Termos de Pesquisa

Para a estratégia de pesquisa, utilizaram-se os operadores booleanos AND (E) e OR (OU) e os seguintes termos de pesquisa: “*nivolumab*”, “*pembrolizumab*”, “*atezolizumab*”, “*avelumab*”, “*durvalumab*”, “*ipilimumab*”, “*tremelimumab*”, “*immune checkpoint inhibitors*”, “*endocrine system diseases*”, “*PD-1 inhibitor*”, “*PD-L1 inhibitor*”, “*CTLA-4*”, “*Tyroid dysfunction*”, “*Hyperthyroidism*”, “*Hypothyroidism*”, “*thyroiditis*”, “*Hypophysitis*”, “*Diabetes mellitus*”, “*Tyroid dysfunction*”, “*Primary adrenal insufficiency*”, “*Insulin deficient diabetes*”, “*Adrenal insufficiency*”, “*adrenalitis*” e “*Systematic Review*”.

Critérios de Elegibilidade

As revisões selecionadas estavam de acordo com o PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e seguiram os seguintes critérios de elegibilidade:

- 1) Uso de imunomoduladores no tratamento de neoplasias;
- 2) Reportaram pelo menos um EA endócrino;
- 3) Revisões escritas em inglês e português;
- 4) Revisões sistemáticas.

Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- 1) Revisões que não estejam escritos em inglês ou português;
- 2) Revisões que não descrevem um EA endócrino;
- 3) Estudo não revisão sistemática.

Seleção de Estudos, Coleta e Extração de Dados

Utilizamos o software *EndNote X7* (Thomson e Reuters, Filadélfia, EUA) no processo de seleção de artigos. Um revisor (I.N) removeu os artigos duplicados utilizando a ferramenta de “duplicatas” e de seguida verificou manualmente a existência de duplicados.

A seleção de artigos foi realizada em 2 fases: 1. Verificando o título e resumo de cada artigo; 2. Revendo todo o texto dos estudos pré-selecionados. Os estudos que não cumpriram os critérios de elegibilidade foram excluídos.

A coleta e extração de dados foram realizadas independentemente por 1 autor (I.N.) e revistas por um segundo autor (A.L.). As discrepâncias foram resolvidas através de discussão. Em cada revisão foram extraídos os seguintes dados: ano de publicação, primeiro autor, data da última pesquisa, estratégia de pesquisa, tipo de estudos incluídos, número de estudos incluídos, número de doentes, se efetuaram meta-análise, objetivo do estudo, tipo de cancro, imunomodulador utilizado, EA endócrinos objetivados e conclusão do estudo. (Tabela 1 e 2)

Avaliação de Qualidade Metodológica

A qualidade metodológica foi avaliada tendo em conta a escala validada *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2). (13) A escala apresenta 16 itens que avalia questões como o uso e descrição do PICO, os critérios de inclusão utilizados, o registo à priori do protocolo, o método de pesquisa, o número de autores que efetuaram a pesquisa e a extração de dados, a descrição de tipo de estudo incluído e se utilizaram alguma escala de qualidade, o registo de fontes de financiamento dos estudos primários, a utilização de métodos estatísticos apropriados, tipo de avaliações de heterogeneidade utilizadas nas meta-análises e relatórios de potenciais conflitos de interesse. Cada item desta *checklist* tem como resposta “sim”, “não”, “sim parcial” ou “não aplicável”. Apenas as respostas avaliadas com “sim” são cotadas com 1 ponto. Tendo em conta o cumprimento de cada item, as revisões foram classificadas em qualidade baixa (scores de 0 a ≤6 pontos), qualidade moderada (7 a ≤12 pontos) e qualidade elevada (13 a 16 pontos), sendo que para esta revisão apenas foram selecionadas revisões de média e alta qualidade. A qualidade metodológica dos artigos selecionados foi avaliada por dois autores (I.N. e A.L.).

Resultados

Seleção dos Estudos

Um total de 154 artigos foram identificados na pesquisa nas bases de dados, sendo 31 artigos da *PubMed* e 123 da *Scopus*. Após terem sido removidos os artigos duplicados (n=27), 127 foram selecionados para avaliar o título e o resumo, tendo sido eliminados 89. Assim sendo, 38 artigos foram selecionados para serem lidos integralmente tendo sido eliminados 12 por não cumprirem algum dos critérios de Elegibilidade. (Fig. 1 Elegibilidade) 26 revisões cumpriam todos os critérios de inclusão pelo que foram selecionadas.

Características dos Estudos

As características dos estudos encontram-se presentes na Tabela 1. Sumariamente, os artigos foram publicados entre 2015 e 2021, estavam todos escritos em inglês, são todos revisões sistemáticas e apenas 2 não realizaram meta-análise. O desenho de estudo incluído originalmente em cada artigo foram maioritariamente Ensaio Clínico Randomizado (RCT) (n=21) e 6 incluíram Casos-Clínicos. O número de estudos incluídos variaram entre 4 e 145 (total 921) e o número de doentes incluídos em cada estudo variaram entre 15 e 21786 (total 183126).

Quanto ao fármaco avaliado, 16 artigos relatavam EA do Ipilimumab, 22 do Nivolumab, 22 Pembrolizumab, 8 Avelumab, 12 Atezolizumab, 10 Durvalumab e 5 Tremelimumab. Os imunomoduladores foram selecionados para o tratamento do melanoma (n=22), neoplasia do pulmão (n=22), carcinoma de células renais (CCR) (n=11), mesotelioma (n=3), cancro da próstata (n=2), mama (n=5), colorretal (n=2), gástrico (n=4), células escamosas da cabeça e pescoço (n=5), urotelial (n=5), linfoma (n=2), gastrointestinal (n=2), geniturinário (n=1), pâncreas (n=1), esofágico (n=1) hepatocelular (n=1) glioblastoma (n=1), sarcoma (n=1) e neoplasma hematológico (n=1).

Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas

14 artigos foram classificados como qualidade elevada, 11 como qualidade moderada e 1 com qualidade baixa. (Tabela 3)

Os principais itens não cumpridos foram a ausência de registo à priori do protocolo, o não fornecimento dos termos de pesquisa, não terem utilizado mais do que uma base de dados e não descreverem as fontes de financiamento dos estudos primários.

Incidência de Hipotireoidismo

Dezanove revisões avaliaram a incidência de hipotireoidismo e seis estudos demonstraram uma incidência global de 6.6-13.8%. A incidência deste EA variou consoante o fármaco administrado: Ipilimumab 2.5-4.2% (cinco estudos); Tremelimumab 2.7-5% (dois estudos); Nivolumab 5.9-8.0% (quatro estudos); Pembrolizumab 5-8.5% (cinco estudos); Avelumab 5.5% (um estudo); Atezolizumab 1.1-6.0% (dois estudos); Durvalumab 4.7% (um estudo); Ipilimumab associado a Pembrolizumab 15.1-16.34% (dois estudos); uso combinado de Nivolumab e Ipilimumab 16.4% (dois estudos); uso combinado de Durvalumab e Tremelimumab 10.2% (um estudo).

Incidência de Hipertireoidismo

Catorze revisões avaliaram a incidência de hipertireoidismo, tendo três estudos demonstraram uma incidência global de 2.9-4.54% e dois estudos que o uso combinado tem uma incidência de 8.0-10.4%. A incidência deste EA variou consoante o fármaco administrado: Ipilimumab 0.3-1.4% (quatro estudos); Tremelimumab 0.00% (um estudo); Nivolumab 2.4-3.4% (cinco estudos); Pembrolizumab 3.34-4.4% (quatro estudos); Avelumab 2.3% (um estudo); uso combinado de Ipilimumab e Pembrolizumab 10.40-11-11% (dois estudos); uso combinado de Nivolumab e Ipilimumab 9.4-10.16% (dois estudos).

Incidência de Hipofisite

Dezoito revisões avaliaram a hipofisite como um EA da imunoterapia, sendo que dois estudos demonstraram uma incidência global de 0.6-1.31%, um demonstrou que a incidência em monoterapia era 1% e outros três que o uso combinado tem uma incidência de 6.4-10.5%. A incidência deste EA variou consoante o fármaco administrado: inibidores CTLA-4 3.2% (um estudo); Ipilimumab 3.9-18.3% (quatro estudos); Tremelimumab 0.4-1.8% (dois estudos); inibidores PD-1 0.4-0.5% (dois estudos); Nivolumab 0.30-0.50 % (quatro estudos); Pembrolizumab 0.4-0.66% (três estudos); Inibidores PD-L1 0.1% (um estudo); uso combinado de Ipilimumab e Pembrolizumab 10.46% (um estudo); uso combinado de Nivolumab e Ipilimumab 10.40% (um estudo).

Incidência de Insuficiência Suprarrenal Primária

Doze revisões sistemáticas abordaram a Insuficiência Suprarrenal Primária tendo sido consistente que este é um EA raro (incidência global variou de 0.6%- 0.7%). Um estudo observou que este EA é superior no sexo masculino (ratio 1.6/1), tendo sido mais frequente no melanoma (35% de todas as neoplasias estudadas), seguido do cancro do pulmão (28.3%) e rim (18.3%). A incidência deste EA variou consoante o fármaco administrado: Ipilimumab 0.6-2% (quatro estudos); Tremelimumab 0.9-1.3% (três estudos); Nivolumab 1.6-2 % (dois

estudos); Pembrolizumab 0.33-0.8% (dois estudos); Atezolizumab 1.4% (um estudo); Avelumab 1.1% (um estudo); uso combinado de Ipilimumab e Pembrolizumab 3.27-7.6% (dois estudos); uso combinado de Nivolumab e Ipilimumab 4.21-7.6% (um estudo).

Incidência de Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Onze revisões avaliaram a diabetes *mellitus* como um EA da imunoterapia, que demonstrou ser raro, tendo 1 estudo verificado que a incidência global foi de 0.2%. Este EA é mais comum no sexo masculino (dois estudos: 55-60%), sendo no melanoma onde está mais presente (53%). Um estudo constatou que 65% dos doentes com este EA apresentam suscetibilidade genética do sistema antigénio leucocitário humano (HLA), mais associados ao DR4. A incidência deste EA variou consoante o fármaco administrado: Ipilimumab 0.51% (um estudo); Nivolumab 0.44-0.65 % (três estudos); Pembrolizumab 0.4-2.2% (dois estudos); Atezolizumab 1.4% (um estudo); Avelumab 1.1% (um estudo); uso combinado de Ipilimumab e Pembrolizumab 2% (dois estudos); uso combinado de Nivolumab e Ipilimumab 1% (um estudo).

Discussão

No trabalho apresentado efetuamos uma revisão *umbrella* de revisões sistemáticas que avaliaram os EA endócrinos em doentes oncológicos sob imunoterapia. Os fármacos avaliados foram os inibidores do CTLA-4, inibidores do PD-1 e PD-L1, utilizados em monoterapia ou em terapêutica combinada.

O uso de imunomoduladores tem apresentado uma aplicabilidade crescente no contexto do doente oncológico, contudo, os EA associados ao uso destes fármacos encontram-se, ainda, em investigação contínua à medida que aumenta a sua utilização. (14)

O mecanismo que desencadeia os EA endócrinos ainda é desconhecido, embora se postule que possivelmente estará relacionado com o bloqueio dos inibidores de *checkpoint* imunológico e a ativação dos linfócitos T subsequente. Existem várias hipóteses que tentam justificar esta ativação: os imunomoduladores aumentam o número de autoanticorpos já existentes previamente; (15) os imunomoduladores interrompem a homeostasia imunológica e reduzem a tolerância dos linfócitos T; (16) existirá uma reação cruzada das células T entre as células tecidulares normais e as células neoplásicas. (17,18) Resumidamente, este EA resultam de uma estimulação indevida do sistema imune nos tecidos não-neoplásicos. (19)

Apesar de no estudo apresentado sublinharmos os EA endócrinos, existem outros EA que devemos destacar ainda que não tenham sido objeto de estudo como: a colite, hepatite, pneumonite, diarreia, *rash* cutâneo e artrite. (20-22)

Yucai Wang et al. demonstrou que os EA no sistema endócrino demonstram ser frequentes e com maior severidade descrevendo-se uma probabilidade de 20 a 35% com grau de severidade 3 ou superior.

No entanto, quando individualizamos a presença de hipotireoidismo ou hipertireoidismo, esta incidência baixa para 2%. Este facto deve-se à existência de uma monitorização frequente da Hormona Estimulante da Tireoide (TSH) no doente oncológico facto que permite detetar precocemente disfunção desta glândula.

Por outro lado, a monitorização da função da glândula suprarrenal e da função hipofisária, ainda não é frequentemente solicitada por rotina ao doente oncológico por se tratar de um EA raro embora se destaque a relevância para a qualidade de vida doente.

Por último, apesar da hiperglicemia poder ser avaliada facilmente em exames laboratoriais de rotina, torna-se importante que se correlacione a sua elevação com disfunção pancreática assim como uma correta classificação da etiologia da disglucémia apresentada. (22)

Nesta revisão, podemos constatar que o uso combinado de inibidores do CTLA-4 e PD-1 está associado a uma maior incidência de todos os potenciais EA endócrinos, o que é consistente com as restantes revisões publicadas. (24,25)

Comparativamente aos outros imunomoduladores, os anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 demonstraram-se os mais associados a hipofisite. Encontra-se descrito que existe uma expressão de CTLA-4 na glândula hipofisária, nomeadamente nos corticotrofos e tireotrofos, o que justifica uma maior incidência de hipofisite nos doentes sob estes fármacos. (26-28) De facto, *Iwama* et al. descrevem que dos 7 doentes avaliados, todos desenvolveram anticorpos contra as células secretoras da TSH, 5 contra as células secretoras das hormonas estimulantes folicular (FSH) e 3 contra células secretoras da Adrenocorticotrofina (ACTH). (12,26) Por outro lado, não está descrita a existência de recetores PD-1 na região hipofisária, o que explica o maior risco de hipofisite nos doentes sob inibidores CTLA-4. (27)

Apesar deste EA ser menos comum com os inibidores do PD-1, *Iglesias* et al. verificou que existe uma associação entre estes inibidores, o défice isolado de ACTH e o sistema HLA, isto é, doentes sob anti-PD-1 que apresentam HLA-DR15 têm uma maior suscetibilidade a desenvolverem insuficiência suprarrenal secundária por défice de ACTH. (30,31)

Existe ainda descrição na literatura de incidência de insuficiência suprarrenal primária superior com os inibidores do CTLA-4 enquanto outros demonstraram ser superior nos inibidores PD-1. Nos dados que apresentamos, podemos verificar que este EA se encontra mais associado à utilização de Ipilimumab e Nivolumab. Adicionalmente, a presença de determinados polimorfismos como o HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4-DQ8 e a proteína tirosina-fosfatase não recetor tipo 22 (PTPN22) parecem estar associados a um maior risco de desenvolverem insuficiência suprarrenal primária de etiologia autoimune. (27)

Os inibidores do PD-1 estão mais associados a hipotiroidismo e hipertiroidismo. Vários estudos demonstraram que o perfil de EA entre o Nivolumab e o Pembrolizumab pode variar (23), tendo sido verificado que o Pembrolizumab tem uma incidência ligeiramente superior de hipotiroidismo e hipertiroidismo quando comparado com o Nivolumab. *Shang* et al. demonstrou que uma possível explicação para esta diferença na incidência é o facto do Nivolumab ser um anticorpo monoclonal humano enquanto o Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal altamente seletivo humanizado. (30) Apesar de não totalmente clarificado, o mecanismo que conduz a alteração função tiroideia está relacionado com a ativação de linfócitos T citotóxicos, células natural *killer* e a expressão de PD-1 e PD-L1 na glândula tiroideia. (18,23) Também foram identificados anticorpos anti-peroxidase tiroideia e anti-tiroglobulina em doentes sob anti-PD-1 com disfunção tiroideia. (12,32,33) Por outro lado, o

antígeno CTLA-4 está fracamente expresso nesta glândula, o que justifica uma menor incidência de EA tireoideus em doentes sob anti-CTLA.4. (27)

Filette et al. descrevem que o hipertiroidismo, frequentemente, resulta de uma destruição glandular com libertação de hormonas tiroideias previamente armazenadas pese embora a existência de descrição de doentes com diagnóstico de Doença de Graves em doentes sob anti-CTLA-4. Outra possível causa de hipertiroidismo é a utilização de contraste iodado em meios complementares de diagnóstico que pode também condicionar a presença de alteração de provas de função tiroideia neste contexto particular. (12)

Quanto à incidência de diabetes *mellitus* tipo 1, algumas revisões demonstraram que esta era superior com os inibidores PD-1 e outras com os inibidores PD-L1. Esta heterogeneidade de resultados justifica-se com o facto de ser um EA raro sendo difícil concluir a que grupo farmacológico se encontra mais frequentemente associado.

Dentro dos inibidores PD-1, o Pembrolizumab apresenta uma maior incidência face o Nivolumab e, apesar de terem o mesmo mecanismo de ação, a incidência de diabetes pode variar consoante o tipo de neoplasia (33), fatores genéticos ou presença de autoanticorpos. Vários estudos concluíram que doentes com predisposição genética para terem anticorpos associados a diabetes *mellitus* tipo 1, como o anticorpo contra a decarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD65), apresentam um maior risco de desenvolver diabetes aquando da terapia com imunomoduladores. (35,36) Contudo, ainda se encontra por clarificar se os doentes já apresentavam estes autoanticorpos em circulação antes ou apenas após iniciarem o tratamento. (36) Também se verificou que doentes com o HLA-DR3-DQ2 e HLA-DR4-DQ8, à semelhança do que está descrito no contexto não-oncológico, apresentam uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento desta patologia. (29, 38)

Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações, como por exemplo, apesar de várias revisões abordarem o Tremelimumab e os inibidores do PD-L1, apenas 5 avaliaram os efeitos adversos do Tremelimumab e 7 dos inibidores PD-L1, pelo que se torna condicionada a interpretação acerca dos EA sobre estes fármacos bem como a comparação adequada com os inibidores PD-1 e o Ipilimumab. Uma possível explicação para poucos estudos terem incluído estes fármacos é que a sua aprovação pela FDA e EMA é recente face os outros imunomoduladores. (6,39-41)

A insuficiência suprarrenal primária demonstrou ser um EA raro, não permitindo tirar conclusões sobre qual o imunomodulador a que mais se associa. Além do mencionado, devemos destacar que muitos doentes sob imunoterapia usam, concomitantemente, corticosteroides por se tratar de uma terapêutica de primeira linha de outros efeitos adversos, como é o caso da pneumonite, colite e hipertiroidismo (18) o que poderá dificultar este diagnóstico condicionando a interpretação de provas laboratoriais e dos sinais e sintomas associados ao quadro.

Outra limitação identificada foi a apresentação dos resultados em *Odd Ratio* e Risco Relativo em várias revisões, não apresentando a incidência, o que conduziu a uma diminuição dos resultados obtidos nesta revisão.

Por último, existem poucas revisões sistemáticas direcionadas unicamente aos efeitos adversos da imunoterapia nas glândulas endócrinas, pelo que seria benéfico realizar uma nova revisão *umbrella* com meta-análise sobre esta tema no futuro.

Conclusão

Em conclusão, a glândula tiroideia é a glândula endócrina mais afetada aquando do uso de imunomoduladores em diferentes contextos de doença oncológica, sendo a sua incidência superior com os inibidores PD-1.

A hipofisite é um EA mais associado ao uso dos inibidores do CTLA-4 enquanto a diabetes *mellitus* tipo 1 tem maior incidência com os inibidores PD-1 e PD-L1.

A insuficiência suprarrenal é um EA raro pelo que se torna difícil concluir a força da associação entre imunomodulador utilizado e a sua ocorrência.

Relativamente ao uso combinado de terapêuticas imunomoduladoras, a incidência reportada nos diversos dados recolhidos espelham a existência de um aumento de todos EA no sistema endócrino em uso associado.

Deste modo, o conhecimento sobre os diversos EA endócrinos associados a cada classe de inibidor de *checkpoint* imunológico é essencial na abordagem e acompanhamento do doente oncológico de diversas áreas da medicina tornando a escolha do grupo farmacológico mais consciente permitindo ainda uma monitorização e um diagnóstico mais precoce dos possíveis EA associados ao uso destes fármacos com impacto direto na morbilidade e mortalidade.

Financiamento

Esta revisão sistemática não recebeu qualquer tipo de financiamento.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, familiares e amigos, em especial ao João Freitas.

Anexos

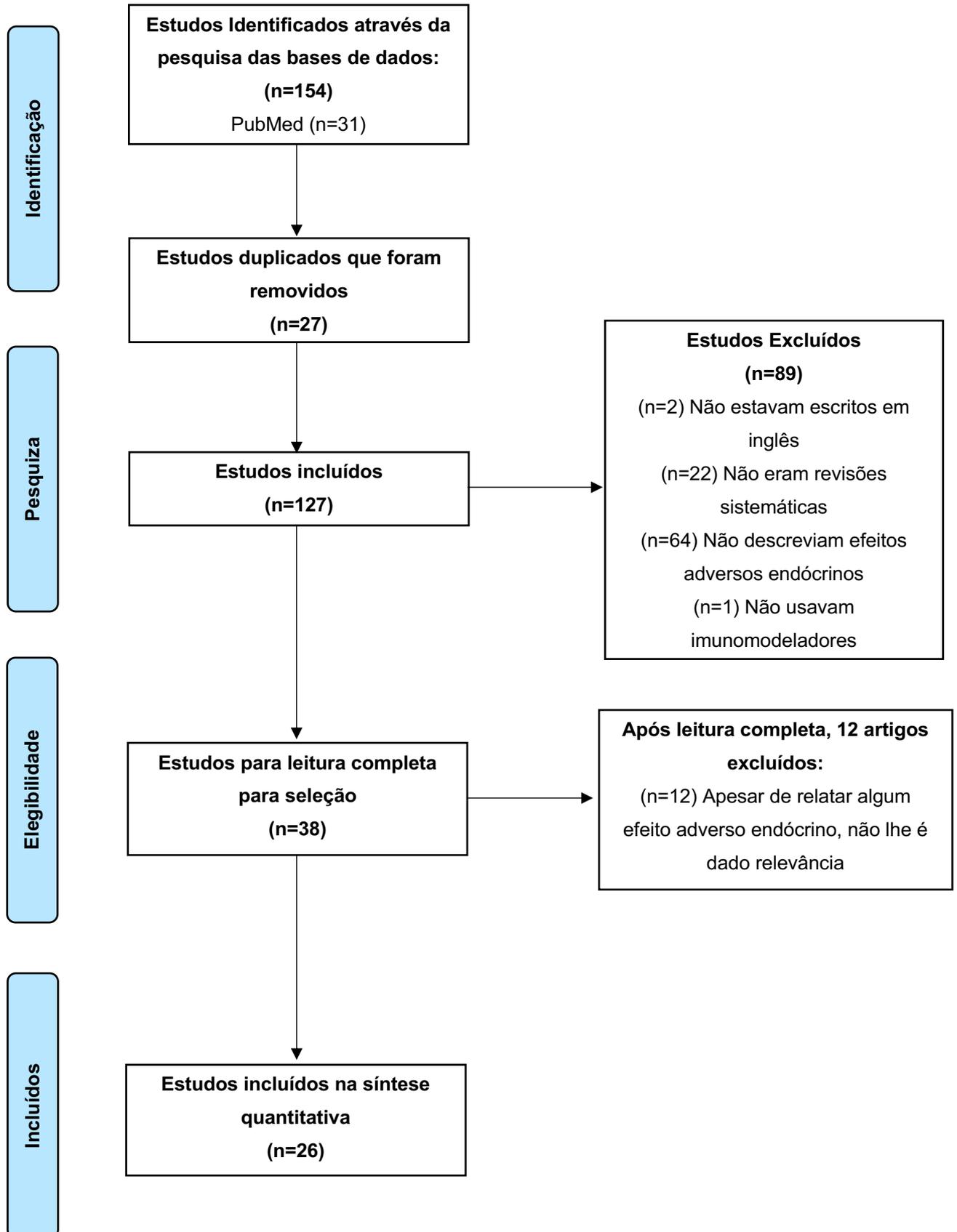


Figura 1. Diagrama PRISMA

TABELA 1: ESTRATÉGIA DE PESQUISA, TIPO E NÚMERO ESTUDOS INCLUÍDOS, NÚMERO DE DOENTES E REALIZAÇÃO DE META-ANÁLISE DE CADA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANO	1º Autor	Data da última pesquisa	Estratégia de Pesquisa	Tipo de Estudos Incluídos	Nº Estudos Incluídos	Nº Doentes	Meta-análise
2020	Abdulaali R. Almutairi (23)	Outubro 2018	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa não fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	35	6331	Sim
2016	Omar Abdel- Rahman (40)	Mai 2016	<i>PubMed</i> Termos de pesquisa fornecidos Sem restrições de língua descritos	RCT	4	3425	Sim
2020	Yukun Wang (41)	Março 2019	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Sem restrições de língua descritos	RCT	18	9318	Sim
2020	Jun Shao (20)	Março 2019	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Sem restrições de língua descritos	RCT	24	14256	Sim
2019	Hang Xu (42)	Março 2018	<i>PubMed, Web of Science e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	11	7088	Sim

2021	Maryam Balibegloo (43)	Março 2021	<i>PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane e Scopus</i> Termos de pesquisa não fornecidos Sem restrições de língua	RCT	9	4687	Sim
2017	L. Khoja (44)	Novembro 2015	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	48	6938	Sim
2019	Xiaoying Sun (45)	Dezembro 2017	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Sem restrições de língua	RCT e Case Report	16	6208	Sim
2019	Jeroen de Filette (12)	Agosto 2017	<i>PubMed</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês ou Francês	RCT	101	19 922	Sim
2018	Shrujal Baxi (46)	Março 2017	<i>PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane e Scopus</i> Termos de pesquisa fornecidos Sem restrições de língua descritos	RCT	13	6676	Sim
2017	Romualdo Barroso-Sousa (5)	Julho 2016	<i>PubMed</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	38	7551	Sim
2021	Tao Ouyang (18)	Março 2020	<i>PubMed, Web of Science e Scopus</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	145	21786	Sim

2020	Yaxian Yang (27)	Janeiro 2020	<i>PubMed e Embase</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	26	13824	Sim
2016	Ricardo Costa (47)	Fevereiro 2016	<i>PubMed</i> Termos de pesquisa não fornecidos Sem restrições de língua	RCT	9	5353	Sim
2019	Yucai Wang (22)	Dezembro 2018	<i>PubMed, Web of Science, Embase e Scopus</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	125	20128	Sim
2019	Hui Zhou (21)	Março 2018	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Sem restrições de língua descritos	RCT	10	718	Sim
2021	Pedro Iglesias (28)	Setembro 2020	<i>PubMed</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	<i>Case Report</i>	35	60	Sim
2015	Anne Bertrand (48)	Fevereiro 2014	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	22	1265	Sim
2020	Yun Shi (49)	Fevereiro 2020	<i>PubMed, Web of Science, Cochrane e Scopus</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	<i>Case Report</i>	15	15	Não
2020	Lijun Da (24)	Mai 2019	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Sem restrições de língua	RCT	8	2716	Sim

2017	Xi Zhang (30)	Outubro 2016	<i>PubMed e Embase</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	RCT	13	6578	Sim
2021	Zhe Zhao (50)	Fevereiro 2020	<i>PubMed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa não fornecidos Artigos Escritos em Inglês	<i>Case Report</i>	22	23	Sim
2019	Jeroen M K de Filette (37)	Novembro 2018	<i>PubMed, Web of Science e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	<i>Case Report</i>	62	90	Não
2019	H. K. Akturk (36)	Agosto 2018	<i>PubMed, Embase, Scopus e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos Escritos em Inglês	<i>Case Report</i>	56	71	Sim
2017	Peng Fei Wang (51)	Março 2017	<i>Pubmed, Embase e Cochrane</i> Termos de pesquisa fornecidos Sem restrições de língua	RCT	46	12808	Sim
2016	Omar Abdel- Rahman (52)	Junho 2015	<i>PubMed e Google Scholar</i> Termos de pesquisa fornecidos Artigos escritos em Inglês	RCT	10	5291	Sim

RCT: Ensaios Clínicos Randomizados

TABELA 2. OBJETIVO, TIPO DE NEOPLASIA, FÁRMACO UTILIZADA, EA ENDÓCRINOS E CONCLUSÃO DE CADA REVISÃO SISTEMÁTICA

1º AUTOR	Objetivo	Tipo de Neoplasia	Fármaco utilizado	Efeitos Adversos Endócrinos	Conclusão do estudo
ABDULAALI R. ALMUTAIRI (23)	Avaliar a incidência de EA endócrinos da ICI em monoterapia ou em uso combinado.	Melanoma	Ipilimumab, Nivolumab e Pembrolizumab	Ipilimumab: 4% dos doentes com hipofisite; Pembrolizumab: 8% desenvolveram hipotiroidismo e 6% hiperglicémia; nivolumab: tiroidite em 0.32%. Ipilimumab + pembrolizumab 2% DMT1; Ipilimumab + nivolumab DMT1 1%	Terapêutica combinada: ↑ incidência de EA (hipofisite, hipo e hipertiroidismo). Ipilimumab: a hipofisite e hipopituitarismo. Nivolumab e Pembrolizumab: a hipo e hipertiroidismo, tiroidite, insuficiência suprarrenal e DMT1.
OMAR ABDEL-RAHMAN (40)	Verificar a eficácia e segurança das diferentes doses de pembrolizumab nos doentes com NSCLC e melanoma.	Melanoma e NSCLC	Pembrolizumab	Hipotiroidismo OR 0.97 (95% CI 0.63-150; p = 0.90)	Não verificaram diferença entre toxicidade e eficácia entre 2mg/kg versus 10mg/kg a cada 3 semanas de pembrolizumab.
YUKUN WANG (41)	Avaliar os EA relacionados com os Anti PD-1 face outros tratamentos como QT, terapêutica alvo e placebo.	Melanoma, NSCLC, cancro gástrico, cancro da cabeça e pescoço e CCR	Nivolumab e Pembrolizumab	Hipofisite RR 4.79 (95% CI, 1.54-14.89, p<0.0007); Hipotiroidismo RR 7.87 (95% CI 5.36-11.57, p<0.00001); Hipertiroidismo RR 7.03 (95% CI 4.35-11.34, p<0.00001)	EA como hipo e hipertiroidismo estão aumentados nos doentes a realizar Anti PD-1 face aos que fazem QT. O risco de EA endócrinos foram semelhantes entre os Anti PD-1

JUN SHAO (20)	Avaliar a segurança dos ICI face à QT convencional no cancro do pulmão avançado.	NSCLC e SCLC	Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab e Ipilimumab	Hipotiroidismo 0.3 % (RR 6.33, 95% CI 4.66-8.61, p<0.001); hipofisite 0.3% (RR 3.91, 95% CI 1.33-11.54, p=0.013).	Comparativamente à QT, a imunoterapia apresenta > segurança, contudo, apresenta mais EA órgão-específicos.
HANG XU (42)	Avaliar os EA específicos de órgão, alterações hematológicas e músculo-esqueléticas associados ao uso de Anti CTLA 4.	Melanoma, NSCLC, cancro da próstata e mesotelioma	Ipilimumab, Tremelimumab	Hipofisite 3.3% (OR 5.30, 95% CI, 1.71-16.46); hipertiroidismo 2.5% (OR 3.78, 95% CI 0.94-15.17); hipotiroidismo 0.2% (OR 7.86, 95% CI 4.10-15.04); insuficiência suprarrenal 0.6% (OR 3.88, 95% CI 1.46-10-36); hipopituitarismo 0.7% (OR 4.73, 95% CI 1.73-12.95)	Anti CTLA 4 associa-se a EA de órgão-específicos, mas não > risco de alterações hematológicas ou musculoesqueléticas.
MARYAM BALIBEGLO O (43)	Comparar os EA dos ICI face aos tratamentos convencionais no cancro da mama.	Cancro da mama	Pembrolizumab, Durvalumab, Atezolizumab	Insuficiência suprarrenal 1.38% (OR 5.08; 95% CI, 2.62-9.83); Hipotiroidismo 12.22% (OR 5.02; 95% CI, 3.10-8.13) hipertiroidismo 1.12% (OR 4.19; 95% CI, 2.44-7.18)	Todos os EA avaliados foram mais prevalentes nos doentes com ICI.
L. KHOJA (44)	Relatar os EA dos ICI tendo em conta o tipo de tumor e classe de imunomodulador.	Melanoma, NSCLC e CCR	Pembrolizumab, Nivolumab e Ipilimumab	Hipofisite OR 6.5 (95% CI, 3.5-4.6); hipotiroidismo OR 4.3 (95% CI 2.9-6.3)	Anti CTLA 4 > associação a Hipofisite. Anti PD-1 > associação a hipotiroidismo.

XIAOYING SUN (45)	Observar a incidência e natureza dos EA associados ao uso de inibidores PD-1 e PD-L1 no tratamento do NSCLC.	NSCLC	Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab e Avelumab	6 casos de hipotireoidismo; 1 caso de hipertireoidismo; 1 caso de tireoidite; 1 caso de DM1; 1 caso de insuficiência suprarrenal	Os efeitos adversos verificados estão intimamente relacionados com o mecanismo de ação dos inibidores PD-1 e PD-L1
JEROEN DE FILETTE (12)	Avaliar a incidência, evolução e amplitude dos EA endócrinos associado aos ICI.	Melanoma, NSCLC e CCR	Ipilimumab, Pembrolizumab e Nivolumab	Hipofisite: Ipilimumab 5.6% (95% CI, 3.9-8.1), Nivolumab 0.5% (95% CI, 0.2-1.2), Pembrolizumab 1.1% (95% CI, 0.5-2.6); Hipotireoidismo: Nivolumab 8% (95% CI, 6.4-9.8), Pembrolizumab 8.5% (95% CI, 7.5-9.7), Ipilimumab 3.8% (95% CI, 2.6-5.5); Uso combinado: hipertireoidismo 9.4-10.4%; hipofisite 8.8-10.5%; insuficiência suprarrenal primária 5.2-7.6%.	> incidência de EA endócrinos que ↑ com uso de terapia combinada.
SHRUJAL BAXI (46)	Avaliar a incidência dos EA de órgão graves e EA músculo-esqueléticos associados aos ICI.	Melanoma, NSCLC, CCR, carcinoma vesical e carcinoma escamoso da cabeça e pescoço	Nivolumab, Pembrolizumab e Atezolizumab	Hipotireoidismo: 214 doentes (2.2%, OR 6.92, 3.25-14.75, P<0.001); e Hipofisite: 11 doentes (0.3%, OR 3.38, 95% CI 1.03-11.08, P=0.04)	EA órgão-específicos são incomuns, mas são superiores às terapêuticas controle.

ROMUALDO BARROSO-SOUSA (5)	Avaliar a incidências dos EA endócrinos associados aos diferentes ICI.	Melanoma, NSCLC e CCR	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab e Atezolizumab	<p>Hipotireoidismo: 472 casos, 6.6% (95% CI, 5.5-7.8%, P<0.001), ipilimumab 3.8% (95% CI, 1.9-7.8%); terapêutica combinada 13.2% (95%CI, 6.9-23.8%).</p> <p>Hipertireoidismo: 194 casos, 2.9%, (95% CI, 2.4-3.7%); inibidor de PD-L1 0.6% (95% CI, 0.2-1.8%); terapêutica combinada 8.0% (95% CI, 4.1-15.3%); Ipilimumab 4,27% (95% CI, 2.05-8.90%); Hipofisite: 85 casos; terapêutica combinada 6.4%, inibidores CTLA 4 3.2%; inibidores PD 1 0.4%; inibidores PD-L1 0.1%. Insuficiência suprarrenal primária: 43 casos, 0.75%; DMT1: 13 casos, 0.2%.</p>	<p>Doentes com terapêutica combinada apresentam > risco de disfunção tireoideia e hipofisite.</p> <p>Doentes sob Anti PD-1 apresentam > risco de hipotireoidismo.</p> <p>Hipertireoidismo: risco com Anti PD-1 > Anti PD-L1. Hipofisite: prevalência superior com uso de Ipilimumab e, ainda superior na terapêutica combinada.</p>
TAO OUYANG (18)	Compreender o tipo e ocorrência de EA relacionados com os ICI	Melanoma, CCR, NSCLC, cancro urotelial, gastrointestinal, de células escamosas da cabeça e pescoço e da mama	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab e Tremelimumab	Hipertireoidismo OR 3.8 (95% CI, 1.7-8.6) e Hipofisite OR 2.0, 95% CI, 1.2-3.3 em tratamento combinado, OR 12.1, 95%CI 6.3-23.4 com Ipilimumab.	Diferentes ICI estão associados a diferentes EA.

YAXIAN YANG (27)	Avaliar o risco de EA endócrinos em doentes a realizar imunoterapia.	Melanoma, NSCLC, cancro gástrico, urotelial e carcinoma escamoso da cabeça e pescoço, carcinoma hepatocelular e mesotelioma	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab e Tremelimumab	<p>Inibidores PD-1: hipotireoidismo RR 8.78 (95% CI 5.07-15.22), hipertireoidismo RR 7.94 (95% CI 5.17-12.19), tireoidite RR 5.93 (95% CI 2.30-15.31), hipofisite RR 4.22, (95% CI 1.90-9.37) e DMT1 RR 2.50 (95% CI 1.05-5.98),</p> <p>Insuficiência suprarrenal primária RR 2.08 (95% CI 0.86-5.03)</p> <p>Inibidores CTLA-4: hipotireoidismo RR 3.49 (95% CI 1.08-11.29), insuficiência suprarrenal primária RR 6.36 (95% CI 1.17-34.67), Hipofisite RR 25.86 (95% CI 9.19-72.79), DMT1 RR 2.98 (95% CI 0.67-13.20)</p> <p>Inibidores PD-L1: hipertireoidismo RR 11.97 (95%CI 1.55-92.22), hipotireoidismo RR 1.48 (95%CI 0.06-36.22)</p>	O risco de EA endócrinos são superiores em doentes sob imunoterapia. Os diferentes tipos de efeitos adversos variam consoante a dose e classe de imunomodulador.
RICARDO COSTA (47)	Sumarizar a toxicidade dos anticorpos Anti PD-1 no tratamento de tumores sólidos	Melanoma, NSCLC e CCR	Nivolumab e Pembrolizumab	<p>Hipertireoidismo RR 3.44 (95% CI 1.98-5.99; P <0.001); Hipotireoidismo RR 6.79 (95% CI 3.10-14.84; P<0.001); Hipofisite 0.47%. Insuficiência suprarrenal: 5 casos</p>	Os inibidores do PD-1 são bem tolerados, associados a muito baixo risco de EA severos e estão associados a um ↑ risco de disfunção tiroideia.

YUCAI WANG (22)	Avaliar a incidência de EA associados ao uso de inibidores do PD-1 e PD-L1 comparativamente os diferentes fármacos e neoplasias.	Melanoma, cancro do pulmão, cancro gastrointestinal, cancro geniturinário e neoplasma hematológico	Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab e Avelumab	Hipotireoidismo 6.07% (95% CI, 5.35-6.85); hipotireoidismo 2.82%, 95% CI, 2.40-3.29.	Os inibidores PD-1 e PD-L1 aparentam ter diferentes EA. Nivolumab associa-se a > incidência de todos os EA face o pembrolizumab. EA são independentes do tipo de neoplasia.
HUI ZHOU (21)	Avaliar a eficácia e segurança do uso de anticorpos Anti-PD-1 no tratamento de linfoma	Linfoma	Nivolumab e Pembrolizumab	Hipotireoidismo presente em 40 casos (13.77%), 33 sob Pembrolizumab e 7 sob Nivolumab doentes	Nivolumab e pembrolizumab são fármacos promissores no tratamento de linfoma refratário. Pembrolizumab demonstrou menos EA que o nivolumab.
PEDRO IGLESIAS (28)	Avaliar a deficiência isolada de ACTH nos doentes a realizar imunoterapia	Melanoma, cancro do pulmão, CCR, cancro urotelial e cancro da mama	Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab e Ipilimumab	Hipofisite: 4.53% ipilimumab; <1% anti-PD1 ou anti-PD L1. DMT1: 1 caso	Deficiência de ACTH é um EA raro, sendo mais comum com os inibidores do CTLA-4 ou no uso combinado.
ANNE BERTRAND (48)	Avaliar a incidência e natureza dos EA relacionados com inibidores do CTLA-4.	CCR, melanoma, mesotelioma, cancro gástrico, pancreático, esofágico, colorretal, prostático e vesical.	Ipilimumab e Tremelimumab	Hipofisite 13% dos casos. Hipo e hipertireoidismo secundário a tireoidite demonstrou-se em 5.6% dos doentes.	O potencial risco a longo prazo do uso de imunomoduladores é a toxicidade imune atípica. O conhecimento destes efeitos adversos irá ajudar a reduzir a morbilidade e interrupção destes fármacos.

YUN SHI (49)	Avaliar casos de adrenalite e insuficiência suprarrenal primária associado à imunoterapia.	Melanoma e cancro do pulmão	Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab	Incidência de adrenalite autoimune é baixa e encontra-se associada as outras patologias como tiroidite ou outros efeitos adversos endócrinos	A adrenalite autoimune está mais associada aos doentes tratados com inibidores do PD-1.
LIJUN DA (24)	Comparar os EA da imunoterapia face à monoterapia ou uso combinado.	Melanoma, cancro do pulmão, sarcoma metastático, carcinoma urotelial e glioblastoma	Ipilimumab e Nivolumab	Tratamento combinado: hipertiroidismo 9.3%, hipotiroidismo 13.8%, hipofisite 10%. Monoterapia: hipofisite 1.1%, hipotiroidismo 0.4% e hipertiroidismo 0.4%	Comparativamente à imunoterapia, os doentes que recebem terapêutica combinada apresentam maior risco de hipotiroidismo, hipertiroidismo e/ou hipofisite.
XI ZHANG (30)	Avaliar a incidência de EA endócrinos associados ao uso de inibidores PD-1.	Melanoma, CCR, NSCLC e carcinoma escamoso da cabeça e pescoço	Ipilimumab, Nivolumab e Pembrolizumab	Inibidores PD-1: hipotiroidismo RR 6.38 (95% CI 3.78-10.77, p<0.001), Hipertiroidismo RR 5.08 (95% CI, 2.55-10.14, p<0.001); Inibidores CTLA-4: hipofisite RR 0.148 (95% CI, 0.043-0.505, p=0.002)	Uso de inibidores PD-1 está associado a > risco de desenvolver hipo e hipertiroidismo, mas não está associado a > risco de hipofisite
ZHE ZHAO (50)	Avaliar as características clínicas e imunológicas dos doentes que desenvolveram	Melanoma, cancro do pulmão, cancro da mama, cancro gástrico e cancro vesical	Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab, Atezolizumab, Durvalumab e Ipilimumab	Dos órgãos afetados: 78.3% afetaram a glândula tiroide (27.8% tiveram hipertiroidismo que transitou para hipotiroidismo; 61.1% tiveram hipotiroidismo; 11.1% hipertiroidismo), 73.9% os ilhéus pancreáticos (DM tipo 1 em	A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 surge abruptamente e com progressão rápida havendo necessidade de monitorizar o perfil hormonal do doente de forma continuada ao longo do tratamento. um

				70.6%), 47.8% afetaram as glândula pituitária e 8.5% a glândula suprarrenal.	
	síndrome imune poliglandular após ICI				DMT 1 associado à ICI é um EA raro mas comumente coloca a vida do doente em risco. A monitorização da glicose sanguínea é aconselhável nos doentes a realizar ICI. Fatores predisponente como o HLA explicam alguns indivíduos em risco
JEROEN M. K. DE FILETTE (37)	Avaliar a presença DMT1 nos doentes sob ICI	Melanoma, NSCLC	Ipilimumab e Nivolumab	Disfunção tiroideia esteve presente em 24% dos doentes sob ICI. DM tipo 2 esteve associada em 96% com inibidores do PD-1/PD-L1 e 4% com inibidores do CTLA-4	
					Muitos doentes desenvolveram DMT1 três meses após iniciar os ICI. Doentes que apresentavam anticorpos tiveram maior incidência de cetoacidose do que aqueles que não apresentavam anticorpos positivos.
H. K. AKTURK (36)	Avaliar a presença de DMT1 nos doentes sob ICI	Melanoma e cancro do pulmão	Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab e Durvalumab	85% dos doentes que desenvolveram DMT1, tinham predisposição genética, nomeadamente HLA	
PENG FEI WANG (51)	Avaliar os EA relacionado com os Anti PD-1 e PD-L1	Melanoma, NSCLC, linfoma de Hodgkin, cancro da mama, CCR, cancro colorretal e cancro urotelial	Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab e Durvalumab	Hipotiroidismo: EA endócrino mais comum nos inibidores de PD-1. Incidência de disfunção endócrina grave foi inferior a 2%.	Os EA objetivados são órgão-específico e dependentes do fármaco e do tipo de tumor.

OMAR ABDEL- RAHMAN (52)	Avaliar o risco de EA endócrinos em doentes a realizar ICI.	Melanoma, NSCLC e cancro da próstata	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab e Tremelimumab	Hipotiroidismo RR 8.26 (95% CI, 6.67-14.62; p<0.000015); hipertiroidismo RR 5.48 (95% CI, 1.33-22.53, p=0.02); hipofisite RR 22.03 (95% CI: 8.52-56.94, p<0.00001); insuficiência suprarrenal RR 3.87 (95% CI, 1.12-13.41, p=0.03)	ICI estão associados a ↑ risco de hipo e hipertiroidismo, hipofisite e insuficiência suprarrenal.
----------------------------------	-------------------------------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

ICI: inibidores de *checkpoint* imunológicos; EA: efeitos adversos; NSCL: cancro de não células pequenas do pulmão; CCR: carcinoma de células renais; DMT1: diabetes *mellitus* tipo 1; QT: quimioterapia; ACTH: adrenocorticotrofina; HLA: sistema antigénio leucocitário humano

TABELA 2: ESCALA AMSTAR 2

1º Autor	Qualidade Metodológica Escala AMSTAR 2
Abdulaali R. Almutairi (23)	Qualidade elevada
Omar Abdel-Rahman (40)	Qualidade moderada
Yukun Wang (41)	Qualidade elevada
Jun Shao (20)	Qualidade elevada
Hang Xu (42)	Qualidade elevada
Maryam Balibegloo (43)	Qualidade elevada
L. Khoja (44)	Qualidade moderada
Xiaoying Sun (45)	Qualidade elevada
Jeroen de Filette (12)	Qualidade moderada
Shrujal Baxi (46)	Qualidade elevada
Romualdo Barroso-Sousa (5)	Qualidade moderada
Tao Ouyang (18)	Qualidade moderada
Yaxian Yang (27)	Qualidade elevada
Ricardo Costa (47)	Qualidade moderada
Yucai Wang (22)	Qualidade moderada
Hui Zhou (21)	Qualidade elevada
Pedro Iglesias (28)	Qualidade moderada
Anne Bertrand (48)	Qualidade elevada
Yun Shi (49)	Qualidade baixa
Lijun Da (24)	Qualidade elevada

Xi Zhang (30)	Qualidade elevada
Zhe Zhao (50)	Qualidade moderada
Jeroen M K de Filette (37)	Qualidade moderada
H. K. Akturk (36)	Qualidade elevada
Peng Fei Wang (51)	Qualidade elevada
Omar Abdel-Rahman (52)	Qualidade moderada

AMSTAR 2: Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2

Referências bibliográficas

1. Li X, Shao C, Shi Y, Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):1–26.
2. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: Mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol*. 2018;8(MAR):1–14.
3. Abernathy E. How the immune system works. Vol. 87, *The American journal of nursing*. 1987. 456–459 p.
4. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(2):G1–18.
5. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–82.
6. EMA. European Medicines Agency decision PIP. 2015;EMA/794178(1901):1–10.
7. EMA. An overview of Rebif and why it is authorised in the EU. Rebif (interferon beta-1a [Internet]. 2020;31(0):3. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>
8. FDA grants regular approval to nivolumab for adjuvant treatment of melanoma. *Case Med Res*. 2017;1–2.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Jacques Grob J, Lao CD, Schadendorf D, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma Corresponding authors. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab plus ipilimumab for first-line mNSCLC (PD-L1 tumor expression $\geq 1\%$). 2020;2020–1. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-first-line-mnsclc-pd-l1-tumor-expression-1>
11. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1–7.
12. De Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145–56.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A

- critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
14. Wolchok JD. PD-1 Blockers. *Cell*. 2015;162(5):937.
 15. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci*. 2018;109(11):3583–90.
 16. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–68.
 17. Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer*. 2017;123:2143–53.
 18. Ouyang T, Cao Y, Kan X, Chen L, Ren Y, Sun T, et al. Treatment-Related Serious Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2021;11(May):1–12.
 19. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2014;11(2):91–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.245>
 20. Shao J, Wang C, Ren P, Jiang Y, Tian P, Li W. Treatment- And immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer. *Biosci Rep*. 2020;40(5):1–11.
 21. Zhou H, Fu X, Li Q, Niu T. Safety and efficacy of anti-PD-1 monoclonal antibodies in patients with relapsed or refractory lymphoma: A meta-analysis of prospective clinic trails. *Front Pharmacol*. 2019;10(MAY).
 22. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–19.
 23. Almutairi AR, McBride A, Slack M, Erstad BL, Abraham I. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10(February):1–31.
 24. Da L, Teng Y, Wang N, Zaguirre K, Liu Y, Qi Y, et al. Organ-specific immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitor monotherapy versus combination therapy in cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2020;10(January):1–9.
 25. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2014;6(230).

26. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll P V. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):331–9.
27. Yang Y, Liu J, Yang K, Ma Y, Fu S, Tang X, et al. Endocrine Adverse Events Caused by Different Types and Different Doses of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Solid Tumors: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(3):282–97.
28. Iglesias P, Sánchez JC, Díez JJ. Isolated ACTH deficiency induced by cancer immunotherapy: a systematic review. *Pituitary [Internet]*. 2021;24(4):630–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01141-8>
29. Yano S, Ashida K, Sakamoto R, Sakaguchi C, Ogata M, Maruyama K, et al. Human leucocyte antigen DR15, a possible predictive marker for immune checkpoint inhibitor-induced secondary adrenal insufficiency. *Eur J Cancer [Internet]*. 2020;130:198–203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.049>
30. Shang YH, Zhang Y, Li JH, Li P, Zhang X. Risk of endocrine adverse events in cancer patients treated with PD-1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy*. 2017;9(3):261–72.
31. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: Comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2770–80.
32. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):303–7.
33. Lu J, Yang J, Liang Y, Meng H, Zhao J, Zhang X. Incidence of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Front Pharmacol*. 2019;10.
34. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, Hagopian WA, Martins R, Palmer JP, et al. Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):e137–8.
35. Usui Y, Udagawa H, Matsumoto S, Imai K, Ohashi K, Ishibashi M, et al. Association of Serum Anti-GAD Antibody and HLA Haplotypes with Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol [Internet]*. 2017;12(5):e41–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.015>
36. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoeffcker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and

- meta-analysis. *Diabet Med.* 2019;36(9):1075–81.
37. De Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van Der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: A case report and systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):363–74.
 38. AstraZeneca (IMFINZI). IMFINZI® (durvalumab) injection, for intravenous use U.S. Approval: 2017. Fda [Internet]. 2018;1–27. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761069s002lbl.pdf
 39. Reference ID : 4730020 Reference ID : 4730020. 2021;
 40. Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: A systematic review. *Immunotherapy.* 2016;8(12):1383–91.
 41. Wang Y, Kong D, Wang C, Chen J, Li J, Liu Z, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Immune-Related Adverse Events of Anti-PD-1 Drugs in Randomized Controlled Trials. *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19:1–12.
 42. Xu H, Tan P, Zheng X, Huang Y, Lin T, Wei Q, et al. Immune-related adverse events following administration of anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated protein-4 drugs: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2215–34.
 43. Balibegloo M, Nejadghaderi SA, Sadeghalvad M, Soleymanitabar A, Salehi Nezamabadi S, Saghazadeh A, et al. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol [Internet].* 2021;96(February):107796. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107796>
 44. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Ann Oncol [Internet].* 2017;28(10):2377–85. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx286>
 45. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H, et al. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: A PRISMA systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1–13.
 46. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360:2–8.
 47. Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, Rademaker AW, Pai SG, Villaflor VM, et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget.*

- 2017;8(5):8910–20.
48. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: Systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0455-8>
 49. Shi Y, Shen M, Zheng X, Yang T. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Adrenalitis and Primary Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Optimal Management. *Endocr Pract* [Internet]. 2021;27(2):165–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.016>
 50. Zhao Z, Wang X, Bao X qi, Ning J, Shang M, Zhang D. Autoimmune polyendocrine syndrome induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2021;70(6):1527–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02699-1>
 51. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: A meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8(OCT):1–12.
 52. Abdel-Rahman O, Elhalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: A meta-analysis. *Futur Oncol*. 2016;12(3):413–25.