

CAPÍTULO

1

COLITIS

Verónica Guido¹
Ximena Pazos²

1- Ex Asistente Unidad Académica de Gastroenterología Udelar
2- Prof. Adj. Unidad Académica Gastroenterología Udelar

Resumen | Abstract

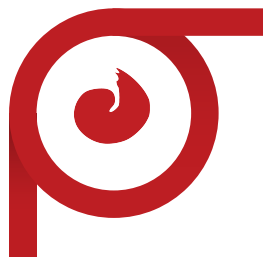
Los inhibidores de puntos de control inmunitario (de su acrónimo en inglés, ICI, Immune Checkpoint Inhibitors) han mejorado el tratamiento del cáncer, pero pueden causar efectos adversos inmunomediados, entre ellos la colitis, una complicación frecuente. Se presenta con diarrea, dolor abdominal y sangrado y requiere un diagnóstico diferencial que descarte infecciones, otras enfermedades digestivas y toxicidad por otros fármacos.

El diagnóstico se apoya en biomarcadores fecales (como la calprotectina), estudios microbiológicos y endoscopia con biopsias. El tratamiento depende de la gravedad: manejo sintomático en casos leves, corticoides en moderados a graves, e inmunosupresores biológicos como infliximab o vedolizumab en casos refractarios. La reintroducción de ICI debe evaluarse cuidadosamente y las recaídas son frecuentes, especialmente con terapia combinada.

Checkpoint inhibitors (commonly abbreviated as ICI, for Immune Checkpoint Inhibitors) have improved cancer treatment but can cause immune-related adverse effects, with colitis being a common complication. It presents with diarrhea, abdominal pain, and bleeding, and requires differential diagnosis to rule out infections, other gastrointestinal diseases, and toxicity from other medications. Diagnosis is supported by fecal biomarkers (such as calprotectin), microbiological studies, and endoscopy with biopsies. Treatment depends on severity: symptomatic management for mild cases, corticosteroids for moderate to severe cases, and biological immunosuppressants like infliximab or vedolizumab for refractory cases. The reintroduction of ICIs should be carefully evaluated, as relapses are frequent, especially with combination therapy.

Abreviaturas:

ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario, de su acrónimo en inglés ICI, Immune Checkpoint Inhibitors. irAE: reacciones adversas inmunomediadas, de su acrónimo en inglés irAE, immune related adverse events. CTLA-4: anticuerpo contra el antígeno 4 asociado al LT citotóxico. PD-1: proteína de muerte celular programada 1. PD L1: ligando 1 de muerte programada. IMC: colitis inmunomediada, de su acrónimo en inglés IMC, immune-mediated colitis. PCR: proteína C reactiva. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. TC: tomografía computarizada. RSC: rectosigmoidoscopia. IFX: Infliximab.

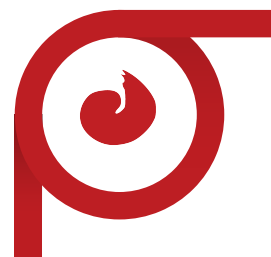


Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (de su acrónimo en inglés ICI, Immune Checkpoint Inhibitors) han surgido como un componente fundamental en la terapéutica de diversos tipos de cáncer y han contribuido a mejoras significativas en la supervivencia general.^{1,2,3} Dentro de estos fármacos existen diferentes tipos con distintas proteínas como blanco: el ipilimumab es un anticuerpo contra el antígeno 4 asociado al LT citotóxico (CTLA-4), el pembrolizumab y el nivolumab se dirigen contra la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), otros como atezolizumab y durvalumab contra el ligando 1 de muerte programada (PD L1).^{2,3}

Estos fármacos se asocian a un determinado espectro de eventos adversos conocidos como reacciones adversas inmunomediadas (de su acrónimo en inglés irAE, immune-related adverse events), que afectan principalmente a la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones y las glándulas endocrinas.^{4,5} Entre estos, los irAE gastrointestinales son frecuentes, siendo las manifestaciones predominantes la presencia de diarrea y colitis.^{4,5}

La inclusión de estas nuevas terapias en el tratamiento de diferentes tumores nos obliga a conocer estas entidades y afrontar su manejo como un nuevo reto para el gastroenterólogo. Por este motivo, presentamos una revisión de la colitis inducida por ICI tratando los aspectos esenciales en la clínica, diagnóstico y terapéutica.



Definición

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) define tanto la diarrea como la colitis con base en la presentación sintomática. La diarrea se define como tres deposiciones líquidas al día y la colitis como la presencia de dolor abdominal, sangrado rectal y moco en las heces.^{3,6}

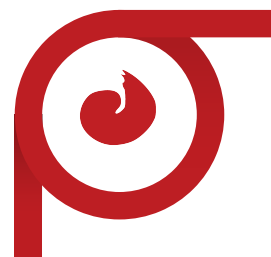
El sistema de clasificación CTCAE es la herramienta más comúnmente utilizada para identificar y clasificar eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario e incluye un marco de puntuación de gravedad para la diarrea y la colitis (tabla 1).⁵

Tabla 1. Extraído de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).⁶

GRADO	DIARREA	COLITIS
1	Aumento de las deposiciones con < 4 deposiciones/ día	Asintomático
2	>4-6 deposiciones/día	Dolor abdominal, gleras, sangre en las deposiciones
3	7 o más deposiciones/día, incontinencia, limitación en actividades de la vida diaria	Dolor abdominal severo, fiebre, irritación peritoneal, íleo
4	Alteraciones potencialmente fatales (inestabilidad hemodinámica)	Alteraciones potencialmente fatales (perforación, isquemia, necrosis, sangrado, megacolon tóxico)
5	Muerte	Muerte

La incidencia y la gravedad de la diarrea son mayores entre los pacientes que reciben agentes anti-CTLA4 que entre los que reciben agentes anti-PD1 en monodroga. La terapia combinada intensifica la frecuencia y la gravedad de la diarrea y de la colitis. Por otro lado, se ha visto en los pacientes tratados con ipilimumab un mayor riesgo de toxicidad con el aumento de la dosis (efecto dosis-dependiente).^{5,7,8}

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de estos efectos secundarios se incluyen el microbioma intestinal enriquecido en Firmicutes (como *F. prausnitzii*), trastornos autoinmunes preexistentes como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el tipo de neoplasia (melanoma, probablemente relacionado con el uso de ipilimumab y en mayores dosis) y el uso de fármacos como los AINES.^{1,3}



Presentación clínica y diagnóstico

Los síntomas más comunes son diarrea (92%), dolor abdominal (82%), hematoquecia (64%), fiebre (46%) y vómitos (36%).⁹ Es fundamental tener un alto nivel de sospecha dado que la colitis inmunomediada (de su acrónimo en inglés IMC, immune-mediated colitis) puede progresar rápidamente a íleo, megacolon tóxico, perforación intestinal, peritonitis, y muerte.¹⁰

La colitis inducida por anti-CTLA-4 se presenta con una mediana de tiempo de inicio de 4 semanas tras la primera infusión; sin embargo, los pacientes pueden presentar diarrea hasta 2 meses después de la última dosis. Se ha reportado la aparición de síntomas de colitis inducida por anti-PD-1 incluso entre 2 y 4 meses después del inicio del tratamiento, pero puede desarrollarse hasta 2 años después de la infusión inicial.^{2,7,11}

Los pacientes que reciben ICI y desarrollan diarrea deben someterse a una evaluación inicial que incluya: hemograma completo, función renal con ionograma con calcemia, niveles de albúmina y proteína C reactiva (PCR).^{12,13,15}

El paso inicial del diagnóstico diferencial consiste en descartar causas infecciosas (víricas, bacterianas o parasitarias). Los estudios microbiológicos son cruciales en este contexto, dado el mayor riesgo de infección en estos pacientes. Las infecciones oportunistas, como el citomegalovirus, pueden complicar la IMC y afectar la respuesta a los esteroides. Se debe descartar enfermedad celíaca (anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular y dosificación de IgA) y patología tiroidea asociada (TSH, Ac antitiroglobulina, Ac antimicrosomales), también puede considerarse la medición de elastasa fecal para evaluar una posible insuficiencia pancreática exocrina (por pancreatitis inmunomediada).^{12,13,15}

La proctitis por radiación o la metástasis intestinal de melanoma maligno, pueden causar rectorragia o enterorragia y deben considerarse en el entorno clínico apropiado.^{12,13}

Numerosos fármacos pueden producir diarrea o colitis, entre los cuales los de uso más común son los antiinflamatorios no esteroideos. También, deben considerarse los agentes citotóxicos usados en oncología (ej. irinotecan, 5-fluoracilo, capecitabina y docetaxel) y las terapias biológicas (cetuximab, bevacizumab).¹⁴

La guía recientemente publicada por las Sociedades Españolas de Gastroenterología y Oncología recomienda utilizar marcadores fecales como la calprotectina fecal, como primera prueba de detección en pacientes tratados con ICI que desarrollen diarrea.¹²

La calprotectina fecal al igual que la lactoferrina fecal son marcadores con alta sensibilidad y especificidad para la inflamación intestinal, por lo que pueden ayudar a predecir la actividad de la enfermedad, pero no son específicas IMC.^{1,13,15}

Como se observa en la EII, los síntomas clínicos, como la diarrea y el dolor abdominal, no siempre se correlacionan con la inflamación de la mucosa, lo que enfatiza la importancia de la evaluación endoscópica con biopsias para guiar el tratamiento.¹⁶

La realización de una endoscopia dentro de la primera semana de los síntomas se correlacionó con una menor duración de la terapia con esteroides y una menor duración de los síntomas. Esto refleja la importancia del diagnóstico y tratamiento

precoz en vista de una mejor evolución. La extensión de la enfermedad suele implicar todo el colon, en forma de pancolitis (23%–40%), colitis izquierda (31%–43%) e ileítis (11%–14%). En consecuencia el colon izquierdo se ve afectado en el 98% de los casos, por lo que la realización de la rectosigmoidoscopia flexible (RSC) suele ser suficiente para el diagnóstico en la mayoría de los casos, de acuerdo con las recomendaciones de la AGA.^{3,12,13,15,16,17,18}

La AGA reserva la evaluación endoscópica con biopsias aun con macroscopía normal para pacientes con diarrea grado 2 o superior.¹³

Las ulceraciones mucosas están presentes en el 27% al 40% de los casos, mientras que del 36% al 42% presentan inflamación no ulcerativa caracterizada por edema, alteración de la vascularidad, erosiones, exudado y eritema. La inflamación mucosa continua es más frecuente. Una mucosa de aspecto normal en la endoscopia no descarta la enterocolitis; de hecho, el 37% de los pacientes presenta una colonoscopia normal y el 15% una histología normal.^{16,17}

El 39% de los pacientes presentan características endoscópicas de alto riesgo (úlceras profundas y grandes y afectación colónica extensa). Estas características se asocian con un mayor requisito de terapia biológica, hospitalizaciones más prolongadas, recurrencia de la enfermedad y necesidad de repetir la endoscopia por síntomas persistentes (en cuyo caso es importante descartar infección por CMV superpuesta).^{16,17,19}

La gravedad de la inflamación endoscópica en la IMC se puede caracterizar utilizando la clasificación de inflamación endoscópica del MD Anderson Cancer Center y la puntuación endoscópica de Mayo.^{2,13}

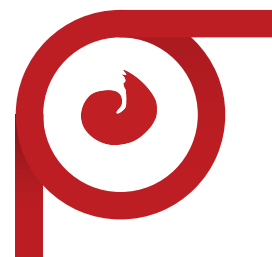
En algunas situaciones, la endoscopia de seguimiento es importante para monitorear la respuesta a la terapia y determinar el momento apropiado para reanudar los ICI.² Alternativamente, evidencia reciente ha demostrado que la calprotectina fecal podría servir como un marcador no invasivo útil de remisión endoscópica e histológica.^{17,20}

Microscópicamente, la IMC puede presentarse como colitis aguda, colitis crónica, colitis aguda sobre crónica o colitis microscópica (colitis linfocítica y colitis colagénica). Las características histológicas más comunes son: infiltrado inflamatorio agudo caracterizado por marcada infiltración de neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos en la lámina propia. También son evidentes focos de criptitis neutrofílica, abscesos crípticos, destrucción glandular y erosiones. Se observa inflamación difusa, en lugar de irregular, en el 75% de los casos. Se ha observado inflamación crónica (linfoplasmocitosis basal y distorsión de la arquitectura de las criptas) con infiltración submucosa en la presentación inicial en casi la mitad de los pacientes.^{9,16,21}

La tomografía computarizada (TC) con contraste vía oral e intravenoso es útil para descartar complicaciones, especialmente si se sospecha megacolon tóxico, perforación, absceso u obstrucción.^{1,2,3,12,13,15}

Los hallazgos más comunes reportados son ingurgitación de vasos mesentéricos, engrosamiento de la pared intestinal y distensión colónica.²²

Por otro lado, se recomienda realizar de forma temprana pruebas de detección de infección por hepatitis B y tuberculosis latente, previendo la necesidad urgente de un tratamiento biológico. La AGA también recomienda la comprobación serológica de la infección por VIH y el virus de la hepatitis C.^{12,13,15}



Tratamiento y seguimiento

Los objetivos del tratamiento son la mejoría rápida de los síntomas, la prevención de complicaciones y, cuando sea posible, la continuidad o reintroducción de la inmunoterapia. No existen ensayos clínicos prospectivos, las recomendaciones se basan principalmente por consenso de expertos, no existiendo estudios con niveles elevados de evidencia.^{11,12,13,15,23,24,25}

En la figura 1 se presenta un algoritmo para abordar la IMC.

El tratamiento se basa principalmente en un manejo sintomático, el uso de corticosteroides y de agentes biológicos como infliximab (IFX) o vedolizumab. Entre las terapias en investigación se incluyen el trasplante de microbiota fecal, así como inhibidores de citocinas específicas y de la proliferación linfocitaria.

La mayoría de los algoritmos de tratamiento se basan en la clasificación de CTCAE. Sin embargo, el algoritmo propuesto por la AGA combina la clasificación sintomática de CTCAE con la puntuación de gravedad de la inflamación endoscópica, en particular en pacientes con colitis de grado 2 o superior. De modo similar, la BSG plantea que en pacientes con características endoscópicas de alto riesgo (úlceras y colitis extensa) se debe establecer un umbral bajo para la escalada temprana a IFX. En la figura 1, se propone un algoritmo de manejo de la IMC.

Se recomienda tratamiento de soporte para la **diarrea grado 1**. Los síntomas deben controlarse con loperamida, hidratación y modificaciones dietéticas (dieta blanda, baja en lactosa y fibras). Los ICI pueden continuar sin interrupciones ni retrasos en el tratamiento. Los pacientes con diarrea de grado 1 que no responden a la terapia de soporte, y los pacientes con diarrea de grado 2, deben iniciar corticoides orales (0,5-1 mg/kg/día de prednisona).^{11,12,13,15,23,24,25}

En los casos de **colitis microscópica inmunomediada**, las guías recomiendan el uso de **budesonida** de primera línea. Sin embargo, se ha visto que los pacientes con colitis microscópica inmunomediada requirieron significativamente más corticosteroides sistémicos o agentes biológicos.^{12,13,15}

Para la **diarrea grado 3 y 4 o grado 2 persistente** con síntomas sistémicos (fiebre, taquicardia y deshidratación) y/o desequilibrio electrolítico, **se recomienda: hospitalización y el inicio de corticoides intravenosos (1-2 mg/kg/día), destacando que no debe retrasarse el inicio de tratamiento en espera de una evaluación endoscópica.**

La respuesta a los corticosteroides, definida como una mejoría clínica a diarrea de grado 1 o inferior, debe **evaluarse de forma temprana después de 2 a 3 días** y se recomienda la intensificación de la terapia con **agentes biológicos** en los pacientes que no responden.^{11,12,13,15,23,24,25}

Las opciones de tratamiento para pacientes que no responden a IFX (hasta tres dosis) incluyen vedolizumab, inhibidores de la calcineurina y micofenolato de mofetilo.¹⁵

Los pacientes que requieren IFX o vedolizumab suelen recibir 3 dosis de inducción (en las semanas 0, 2 y 6), si bien esto no está basado en evidencia, la mayoría de las guías recomiendan completar la inducción.^{12,13,15}

La dosis de IFX es de 5 mg/kg y la dosis de vedolizumab 300 mg por infusión.

La guía recientemente publicada por las Sociedades Españolas de Gastroenterología y Oncología plantea, frente a la no respuesta a los 7 días, una nueva infusión en la semana 1 y la semana 6, o aumentar la dosis a 10 mg/kg en caso de gravedad.¹²

Descenso de corticoides (Tapering)

Una vez que se logre una mejoría clínica de grado 1 o inferior, se debe **reducir gradualmente la dosis de prednisona durante 4-6 semanas (tapering lento)**, teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden requerir una reducción aún más lenta (8-12 semanas), sobre todo en caso de síntomas iniciales graves. La dosis de prednisona podría reducirse a ≤ 10 mg por semana sin necesidad de añadir otra terapia inmunosupresora de mantenimiento.¹²

Los pacientes con colitis inducida por ICI presentan un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica debido tanto a la propia colitis como a la neoplasia subyacente.

Tratamiento de soporte

Debe realizarse tratamiento de sostén en base a mantener un correcto manejo del estado hidroelectrolítico y del equilibrio ácido-base. **Se recomienda tromboprolaxis** con heparina de bajo peso molecular.¹²

Valoración de respuestas

Se sugiere repetir la colonoscopia para documentar la cicatrización de la mucosa en las semanas 8-10, especialmente si se pretende reanudar el tratamiento con ICI. Si hay evidencia de inflamación de la mucosa, se sugiere continuar con los fármacos biológicos hasta lograr la cicatrización de la mucosa.²⁶

Con el tratamiento, la mayoría de los pacientes experimentan la resolución de la colitis; sin embargo, se han reportado casos de inflamación persistente hasta 6-18 meses después del diagnóstico inicial.^{9,16}

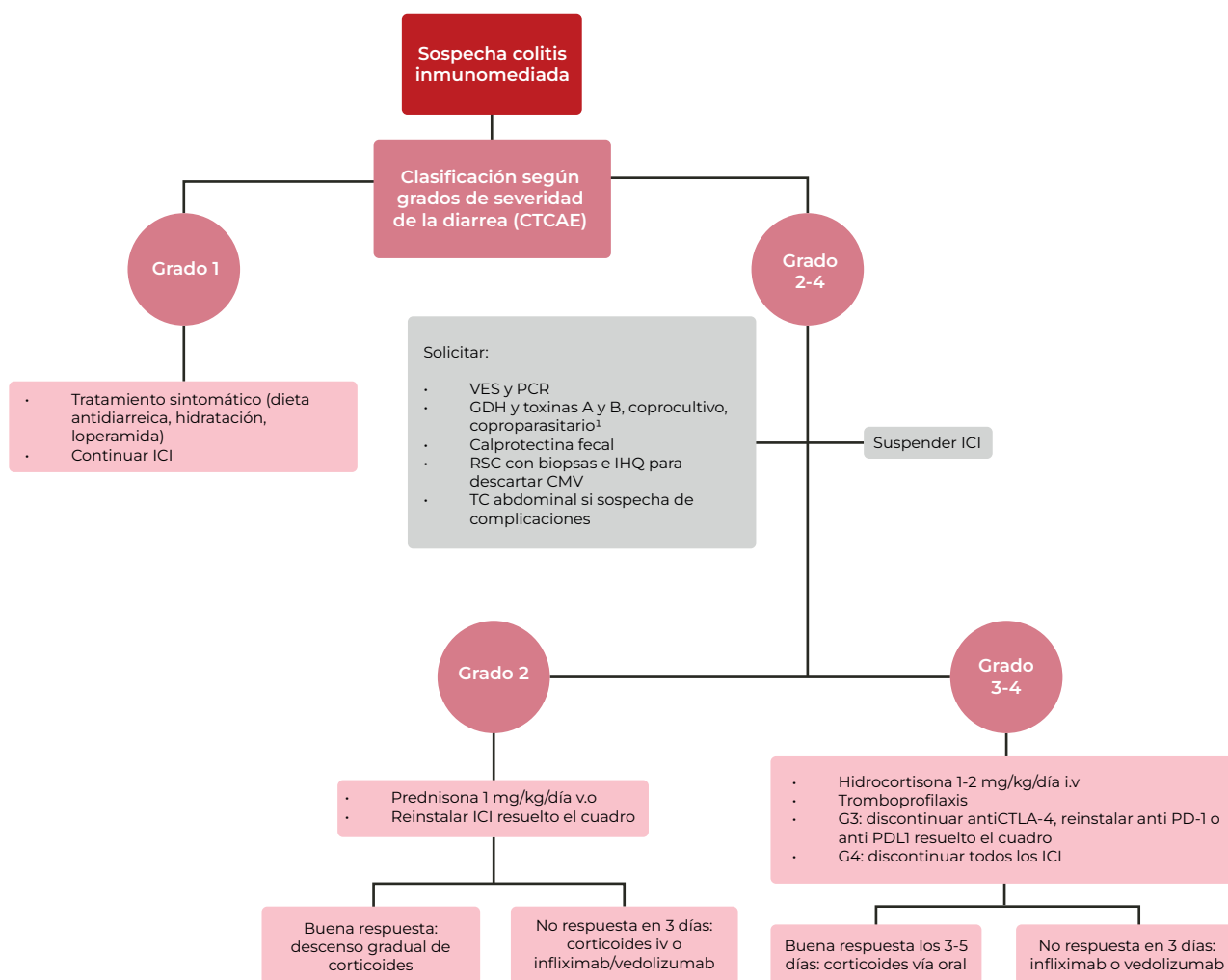
Por otro lado, se ha observado una recaída durante la reducción gradual de corticosteroides en el 17-43 % de los pacientes, siendo más frecuente en individuos con terapia dual con ICI. En estos casos de recaída, las opciones incluyen la reintroducción del corticosteroide a la última dosis efectiva y una reducción gradual más lenta o la intensificación a corticosteroides intravenosos o IFX. Las recaídas en pacientes con exposición prolongada a corticosteroides u otra terapia inmunosupresora justifican una reevaluación, incluyendo una sigmoidoscopia repetida con biopsia para descartar complicaciones como una infección por citomegalovirus superpuesta.¹⁵

Reintroducción de ICI (rechallenge)

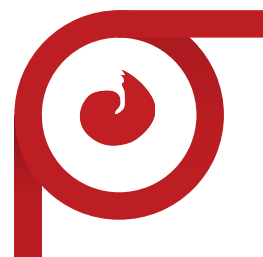
El ICI debe suspenderse permanentemente en los siguientes casos: (1) diarrea o colitis grado 4; (2) diarrea o colitis grado 3 recurrente; y (3) diarrea grado 2 que no se resuelve tras 3 meses de tratamiento. Las recomendaciones establecen la suspensión permanente de los agentes anti-CTLA-4, sin embargo los inhibidores de PD-1/L1 generalmente pueden reanudarse como monoterapia cuando los síntomas se han resuelto o han mejorado a diarrea grado 1 o cuando la prednisona se reduce gradualmente a dosis diarias de 10 mg o menos.^{11,12,13,15,16,24}

La introducción de otros ICI en pacientes con toxicidad digestiva previa secundaria a ICI debe ser evaluada por un equipo multidisciplinario, sabiendo que la reexposición a anti-CTLA-4 tiene una incidencia significativamente mayor de irAEs que la reexposición a anti-PD-1/PD-L1.¹²

Figura 1. Algoritmo de abordaje de la colitis inmunomediada.



1. De estar disponible solicitar panel entérico para completar valoración de otros microorganismos bacterianos, parasitarios y virales. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario. VES: velocidad de eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva. GDH: glutamato deshidrogenasa. RSC: rectosigmoidoscopia. IHQ: inmunohistoquímica. CMV: citomegalovirus. TC: tomografía computada.



Bibliografía

1. Zoghbi M, Burk K, Haroun E, Saade M, Cruz Carreras M. Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: an overview. *Supportive Care in Cancer* (2024) 32:680
2. Hashash J, Francis F, Farraye F. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 17, Issue 8 August 2021
3. Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor–Induced Colitis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:202–210
4. Liu K, Wang YH, Luo N, Gong J, Wang J, Chen B (2023) Treatment-related gastrointestinal adverse events of nivolumab plus ipilimumab in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 19(27):1865–1875
5. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1344805.
6. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). Accessed on December 8, 2019.
7. Gong Z, Wang Y (2020) Immune checkpoint inhibitor mediated diarrhea and colitis: a clinical review. *JCO Oncol Pract* 16(8):453–461
8. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 2017; 18(5):611–622
9. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):395–401.
10. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721–8
11. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95
12. Riveiro-Barciela M, Carballal S, Díaz-González A, Mañosa M, et al. Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: Position statement of the AEEH-AEG-SEPD-SEOM-GETECCU. *Gastroenterología y Hepatología* 47 (2024) 401-432
13. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, K. Lim J. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology* 2021;160:1384–1393
14. Mesonero F, López-Sanromán A, Madariaga A, Soria A. Colitis secundaria a ipilimumab: un nuevo reto para el gastroenterólogo. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(3):233-238

15. Powell N, Ibraheim H, Raine T, Speight R, et al. British Society of Gastroenterology endorsed guidance for the management of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 679–97
16. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(8):1695–705.
17. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, et al. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):95
18. Wright AP, Piper MS, Bishu S, et al. Systematic review and case series: Flexible sigmoidoscopy identifies most cases of checkpoint inhibitor-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1474–83.
19. Jain A, Lipson EJ, Sharfman WH, et al. Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017;23(11):2023–8.
20. Zou F, Wang X, Glitza Oliva I, et al. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1):e002058.
21. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, Van Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition related colitis: Symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018;3(1):e000278
22. Durbin SM, Mooradian MJ, Fintelmann FJ, Zubiri L, et al. Diagnostic utility of CT for suspected immune checkpoint inhibitor enterocolitis. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2):e001329
23. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(4):119–42.
24. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2018;14(4):247–9.
25. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(3):230–241.
26. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):93.

