면역관문억제제 투약 환자에서 발생한 적혈구자가항체

윤웅준 · 김태열 · 문선경 · 조 덕

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과

Red Blood Cell Autoantibodies in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors

Eungjun Yoon, M.D., Tae Yeul Kim, M.D., Sun Kyoung Mun, M.T., Duck Cho, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Immune-related adverse events, including immune hemolytic anemia, have been reported in patients treated with immune checkpoint inhibitors. In particular, RBC autoantibodies are important because they can cause hemolytic anemia and interfere with pre-transfusion tests. On the other hand, there are few reports on the characteristics of RBC autoantibodies induced by immune checkpoint inhibitors in Korea. The medical history and laboratory results, including pretransfusion tests of ten patients treated with immune checkpoint inhibitors, were reviewed retrospectively. The median interval from the first administration of immune checkpoint inhibitors to the development of autoantibodies was 12 weeks. In eight patients, only cold autoantibodies were developed. Both warm and cold autoantibodies developed in one patient, and warm autoantibodies alone were detected in one patient. Of seven patients tested by a direct antiglobulin test, two were negative, and the remaining five were positive for IgG and negative for C3d. In conclusion, this study presented ten cases of autoantibody developments in patients treated with immune checkpoint inhibitors and the possible relationship between the immune checkpoint inhibitors and RBC autoantibody development. Further comprehensive studies will be needed to elucidate this relationship. (Korean J Blood Transfus 2021;32:201-208)

Key words: Immune checkpoint inhibitor, RBC autoantibodies, Hemolytic anemia, Immune-related adverse events, Pre-transfusion tests

면역관문억제제(Immune checkpoint inhibitor)는 면역관문분자의 작용을 억제함으로써 암세포에 대한 면역반응을 증진시키는 면역치료의 일종이다[1-3]. 현재까지 승인된 면역관문억제제는 항

-CTLA-4, 항-PD-1와 항-PD-L1이 있으며 말기의 흑색종, 비소세포성 폐암, 호지킨 림프종 등에서 뛰어난 성적을 보여주고 있다[1,2]. 하지만 면역관문억제제가 면역관용을 유도하는 면역관문을 억

Received on October 11, 2021. Revised on November 24, 2021. Accepted on November 25, 2021

Correspondence to: Duck Cho, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: 82-2-3410-2403, Fax: 82-2-3410-2719, E-mail: hasomii@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6861-3282>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021 The Korean Society of Blood Transfusion

제하기 때문에 복용 환자에게서 자가면역질환과 유사한 임상적 특징을 보이는 면역관문억제제 투여 빈번하게 보고되고 있다[1,2,4-7]. 그 중 혈액학적 부작용은 약 3~4%에 달하는 것으로 알려져 있으며 호중구감소증, 면역혈소판감소성자반증, 자가면역용혈성빈혈 등이 가장 흔하다[4,5,8,9].

자가면역용혈성빈혈은 면역관문억제제 투여로 인한 면역반응으로 인하여 발생하는 적혈구자가항체에 의해 발생할 수 있는데, 이러한 임상적 의의 뿐 아니라 주요 동종항체 검출을 방해할 수도 있어 혈액은행 검사실에서의 의의도 크다. 근래 수혈전검사에 간섭(interference)을 유발하는 것으로 보고된 대표적인 항체 치료제는 항-CD38 단일클론항체와 항-CD47 단일클론항체가 있다. 이들은 적혈구에 발현되는 CD38과 CD47에 결합하여 범용집패턴을 보여 수혈전검사에 간섭하는 것으로 알려져 있다[10,11]. 이들에 대한 보고는 해외 뿐 아니라 한국인을 대상으로 한 보고들도 있었다[12,13]. 하지만, 항-CTLA-4, 항-PD-1와 항-PD-L1과 같은 면역관문억제제 투약 환자에서 발생한 적혈구자가항체에 관해서는 해외에서는 보고되었으나[4,14-18], 국내에서는 한 개의 증례를 제외하고는 보고된 바가 없다[14]. 이에 본 연구에서는 한국인에서 용혈성 빈혈 여부는 상관하지 않고, 면역관문억제제를 투여 받은 환자들에서 발생한 적혈구자가항체의 증례를 종합하여 그 특징을 보고하고자 한다.

2020년 1월 1일부터 2020년 10월 30일까지 삼성서울병원 환자 중 (1) 비예기항체선별검사에서 양성 반응을 보이거나 ABO, RhD 혈액형 검사에서 불일치소견을 보인 환자 중 (2) 추가로 시행한 비예기항체동정검사에서 자가항체 동정에 합당한 범혈구응집이 적어도 1개 이상의 검사 조건에서 확인된 환자를 선별하였다. 그 중 (3) 면역관문억제제 투약력이 있으며, (4) 면역관문억제제 투

여 이전 적혈구자가항체가 확인되지 않은 환자의 의무기록과 검사결과를 후향적으로 검토하였다. 환자의 기본 인구학적 특징과 과거력, 투약력, 수혈력, 헤모글로빈, 망상적혈구, 빌리루빈, 혈장 헤모글로빈, 젖산탈수소효소, 합토크로빈, ABO, RhD 혈액형 검사, 직접항글로불린검사, 비예기항체선별검사, 비예기항체동정검사를 수집하였다. ABO, RhD 혈액형 검사와 비예기항체선별검사는 Galileo Neo (Immucor Gamma, Norcross, USA)를 이용한 고체상적혈구부착법(solid phase red cell adhesion) 또는 Ortho Vision Max analyzer (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, USA)를 이용한 원주응집법을 이용했다. 비예기항체동정검사는 Ortho Resolve Panel A RBC (Ortho Clinical Diagnostics)를 사용하여 시험관법으로 4°C, 실온, 37°C, 항글로불린법 조건하에 시행하였다. 직접항글로불린검사는 선별검사로 LISS/Coombs card (BioRad, Cressier, Switzerland)의 다특이성항글로불린시약(polyspecific antihuman globulin)을, 감별검사로 DC-screening II (BioRad, Cressier, Switzerland)의 monospecific anti-IgG와 monospecific anti-C3d 시약을 이용한 원주응집법으로 시행하였다.

총 10명의 면역관문억제제를 투여받은 환자에서 적혈구자가항체가 동정되었다(Table 1). 총 7명이 항-PD1 또는 항-PD-L1 단독치료를 받았으며 각각 pembrolizumab이 3명, nivolumab이 2명, atezolizumab이 1명, durvalumab이 1명이었다. 나머지 3명은 항-PD1, 항-PD-L1과 항-CTLA-4 병합요법을 투여받았으며 각각 pembrolizumab과 MK-1308이 1명, durvalumab과 tremelimumab이 1명, pembrolizumab과 ipilimumab이 1명이었다. 비예기항체선별검사에서 이상이 확인된 환자는 2, 3, 4, 6번 환자, 총 4명이며 나머지 1, 5, 7, 8, 9, 10번, 총 6명은 비예기항체선별검사에서 음성이었다. 비예기항체선별검사 음성인 6명에서만 ABO 혈액

Table 1. Patient characteristics, medical history, and characteristics of autoantibodies

Immune checkpoint inhibitor													DAT		
No	Age	Sex	Name	Class	Diagnosis	Treat-ment- cycles	Interval* (weeks)	Trans-fusion- history [†]	Concom-itant medi-cation	Hemo-lysis [‡]	ABORAD typing dis-crepancy	Antibody screening identification	Poly-specific IgG	Anti- Anti- C3d	
1	59	F	Pembrolizumab	Anti-PD1	GB cancer, SqCCa	6	7	Yes	Cisplatin, gemcitabine	No	Extra-serum	Negative Cold	autoantibody	Undone	
2	47	M	Durvalumab	Anti-PD-L1	AGC, tubular ADC	3	12	Yes	Cerelasertrib	No	No	Positive Warm	autoantibody	Undone	
3	51	F	Pembrolizumab MK-1308	Anti-PD1 Anti-CTLA-4	NSCLC, pleomorphic carcinoma	26	110	No	None	No	No	Positive Cold	autoantibody	Undone	
4	76	M	Atezolizumab	Anti-PD-L1	NSCLC, SqCCa	2	26	No	None	Yes	No	Positive Warm	autoantibody Cold	2+	2+
5	81	F	Pembrolizumab	Anti-PD1	NSCLC, SqCCa	2	3	Yes	None	No	Extra-serum	Negative Cold	autoantibody Anti-E, c, P1 alloantibody	+/-	+/-
6	51	M	Durvalumab Tremelimumab	Anti-PD-L1 Anti-CTLA-4	HCC	29 4	129	Yes	None	No	No	Positive Cold	autoantibody	1+	1+
7	68	M	Pembrolizumab	Anti-PD1	CCC	2	12	Yes	None	No	Extra-serum	Negative Cold	autoantibody	1+	1+
8	67	M	Nivolumab	Anti-PD1	AGC, signet ring cell carcinoma	3	6	No	None	No	Extra-serum	Negative Cold	autoantibody	-	-
9	67	M	Nivolumab	Anti-PD1	AGC, tubular ADC	1	4	Yes	None	No	Extra-serum	Negative Cold	Anti-P1 autoantibody	-	-
10	65	M	Pembrolizumab Ipilimumab	Anti-PD1 Anti-CTLA-4	NSCLC, SqCCa	32 19	95	No	None	No	Extra-serum	Negative Cold	autoantibody	1+	1+

*Interval from the first administration of immune checkpoint inhibitors to antibody identification. [†] Red blood cell transfusion history before antibody identification. [‡] Hemolysis was determined by integration of laboratory results including reticulocyte, bilirubin, LDH, plasma hemoglobin, and haptoglobin.

Abbreviation: DAT, direct antiglobulin test; PD1, programmed cell death receptor 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; GB, gall bladder; SqCCa, squamous cell carcinoma; AGC, advanced gastric cancer; ADC, adenocarcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; HCC, hepatocellular carcinoma; CCC, cholangiocarcinoma.

형 검사에서 불일치 소견(추가 혈청)이 확인되었다. 처음 면역관문억제제 투여로부터 적혈구자가 항체가 발생한 시간은 3~129주로 중앙값은 12주였다. 대다수인 일곱 명에서 한랭자가항체만이 단독으로 확인되었으며 2명은 온난 및 한랭자가항체가 모두 동정되었다. 온난자가항체 단독으로 동정된 환자는 1명이었다. 직접항글로불린검사를 7명 중 2명은 음성이었으며, 나머지 5명은 동정된 항체와 무관하게 모두 IgG 양성, C3d 음성으로 확인되었다.

총 10명의 환자 중 4번 환자만이 용혈성빈혈에 합당한 것으로 확인되었다(Fig. 1) [17]. 4번 환자는

비소세포성 폐암, 편평세포암종으로 진단된 후 atezolizumab을 3주 간격으로 1200 mg 2회 투약 후 상대정맥증후군이 심해져 투약 중단하였다. 환자는 Atezolizumab 투약 종료 시점으로부터 19주 후 carboplatin과 etoposide를 3주 간격으로 3회 투약하였고 3회 투약 종료 후 호흡곤란과 오한이 발생하였다. 내원 당시 시행한 혈액검사에서 범혈구감소증이 확인되었으며 망상적혈구, 총빌리루빈, 혈장 헤모글로빈, 젖산탈수소효소가 증가하였고 합도글로불린은 감소하였다. 직접항글로불린검사는 IgG 2+, C3d 음성이었다. 비예기항체 동정검사서 온난, 한랭자가항체와 더불어 항-E,

Fig. 1. Progress of patient 4.

Reference range: reticulocyte, 0.5~2.0%; Total bilirubin, 0.0~1.2 mg/dL; Plasma hemoglobin, 0.0~14.4 mg/dL; LDH, 135~225 IU/L; haptoglobin, 30~200 mg/dL.

Abbreviation: LDH, lactate dehydrogenase; ND, not done.

항-c, 항-P1이 확인되었다. 환자는 용혈성빈혈에 대해 특별한 치료를 받지 않았으며 6개월 경과 후 백혈구 감소증과 혈소판 감소증은 해소되고 빈혈 및 화학검사결과 수치는 완화되었으나 비예기항체동정검사에서 지속적으로 자가항체 및 동종항체가 동정되었다.

면역관문억제제가 면역연관부작용을 일으키는 기전은 분명하지는 않으나 비특이적인 면역 증진에 의한 것으로 추정되고 있다[5,19]. 이에 대해서 T 세포 활성 증가, 조절 T 세포 기능 저하, 종양 항원과의 교차반응, 자가항체 생성 및 단일클론 항체의 직접적 항원 공격 등이 원인으로 제시되고 있다[5]. 면역연관부작용으로 발생하는 용혈성빈혈은 면역관문억제제의 면역반응 조절로 인해 면역관용현상이 억제되고 최종적으로 자가항체가 생성되어 발생하는 것으로 추정된다[17,18]. 본 연구의 증례들에서도 면역관련억제제 사용환자에서 용혈여부와 무관하게 온난 및 한랭자가항체가 동정되었고 약제 사용이 종결된 환자에서도 자가항체가 생김이 확인되어 면역관문억제제가 이러한 기전을 통하여 자가항체를 유발할 가능성이 있음을 추정하였다. 하지만, 우선 면역관문억제제 투약 환자에서 자가항체와의 연관성을 통계적으로 확인할 필요가 있으며 자가항체가 생성되는 정확한 기전에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

약제에 의해 적혈구자가항체가 생기는 경우에 비해 용혈성빈혈이 생기는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 일례로 α -methyl dopa에 의해 적혈구자가항체가 생기는 비율은 8~36%에 달하지만 용혈성빈혈이 생기는 비율은 1% 미만으로 알려져 있다[20,21]. 이는 면역관문억제제 투약 환자에서 나타나는 용혈성빈혈에서도 마찬가지로 추정되는데, 한 문헌에서는 면역관문억제제 투여 환자를 전수조사 후 그 중 직접항글로불린검사 또

는 비예기항체동정검사를 시행한 129명 중 3명에서 직접항글로불린검사 양성으로 나타났고 이중에서 단 1명만이 자가면역용혈성빈혈로 확인되었다[16]. 본 연구에서도 총 10건의 자가항체가 확인된 환자에서 4번 환자만이 용혈성빈혈에 합당하여 실제로 적혈구자가항체가 발생한 빈도에 비해 용혈성빈혈이 발생한 환자는 많지는 않았다. 따라서 실제로 보고되고 있는 자가면역용혈성빈혈의 증례에 비해서 적혈구자가항체 발생빈도는 높을 것으로 예상되므로 추후 이를 확인할 필요가 있을 것이다.

항-CD38, 항-CD47이 단일클론항체가 직접적으로 적혈구 항원에 결합함으로써 수혈전검사에 간섭을 미치는 것과는 달리[10], 면역관문억제제 투약 환자에서 발생한 자가항체가 수혈전검사에 미치는 영향은 일반적인 자가항체와 크게 다른 경향을 보이지 않는 것으로 추정된다. 이는 광범위한 수혈전검사를 진행한 문헌에서 ZZAP법을 이용한 항체 흡착 검사로 자가항체에 의한 간섭이 없어진 증례를 통해 확인되었다[15]. 또한 해당 문헌에서 2명의 환자에서 모두 동종항체가 확인되었는데, 본 연구에서도 2명의 환자에서 비예기항체동정에 영향을 주었다(Table 1). 따라서 고역가의 자가항체가 발생한 환자에게서 안전한 수혈을 위해 자가항체흡착검사 등을 시행해야 할 것이다.

대부분의 문헌에서 면역관문억제제 투약 환자에서 자가면역용혈성빈혈은 온난항체에 의한 것으로 보고하였다[17,18]. 반면에 면역관문억제제 투약 환자에서 발생한 한랭응집소병의 증례는 한정적이다[22,23]. 본 연구에서는 9명에서 비예기항체동정검사 4°C법에서 범응집패턴을 보이는 한랭자가항체가 확인이 되었고 이 중 7명에서 한랭자가항체만이 단독으로 확인되었다. 기존 문헌에서 한랭자가항체의 보고가 적은 이유를 정확하게

파악하기는 어렵지만 한랭자가항체 존재만으로는 용혈성빈혈을 일으키기 불충분하고 항체역가와 반응온도(thermal amplitude)에 큰 영향을 받기 때문에 실제에 비해 그 빈도가 저평가되었을 가능성이 있다[24]. 또한 본 연구에서 한랭자가항체만 관찰된 환자 7명 중 6명의 환자에서 비예기항체선별검사 음성이며 ABO 혈액형 검사불일치 소견을 보였다. 본 검사실에서 사용하는 고체상적혈구부착법은 임상적으로 중요한 IgG를 선택적으로 검출하기 때문에 비예기항체선별검사서 음성이었으며 ABO 혈액형 검사에서 불일치가 없었다면 한랭자가항체의 존재를 놓쳤을 것이다. 한랭자가항체는 역가가 낮은 경우 대부분의 경우에서 용혈성빈혈을 유발하지 않는 것으로 알려져 있으나 반응온도가 높은 경우 등의 드문 경우에서 용혈성빈혈을 유발할 수 있음이 보고된 바 있다[25]. 그렇기 때문에 면역관문억제제 사용환자에서 한랭자가항체의 검출 또한 관심을 가지고 확인할 필요가 있다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫번째로, 해당 기간 동안 면역관문억제제 치료를 받은 환자의 수를 정확하게 파악할 수 없어 실제로 약제에 의한 적혈구자가항체의 빈도를 알 수 없었다. 자가항체는 감염, 림프구증식성질환, 악성종양 및 약제 등 다양한 원인에 의해 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다[21]. 따라서 면역관문억제제에 의해 자가항체가 발생하였음을 확실히 증명하기 위해서는 이러한 교란변수를 통제한 체계적인 연구가 추후에 필요할 것이다. 실제로 본 연구에서 유일하게 용혈성빈혈에 합당하였던 4번 환자는 atezolizumab 중단 이후에 용혈성빈혈을 유발할 수 있다고 증례가 보고된 carboplatin을 투약하여 이에 의한 가능성 또한 배제할 수 없었다[21,26]. 또한 일반적으로 수혈이 필요한 환자에게 수혈전검사를 처방하기 때문에 선택편향의 가능성이 있

다. 장차 면역관문억제제 치료를 받은 환자들의 코호트를 전향적으로 추적하여 약제에 의한 적혈구자가항체의 생성과 그로 인한 용혈부작용의 빈도를 연구할 필요가 있다.

결론적으로, 본 연구는 면역관문억제제 투여 환자에서 자가항체가 발생한 총 10례를 통해 면역관문억제제와 적혈구자가항체 사이의 연관성이 있을 수 있음을 제시하였다. 면역관문억제제가 진행된 암종에서 뛰어난 성적을 보이고 있어 그 사용이 점점 늘어날 것으로 예상된다. 자가항체의 임상적, 검사실적 영향을 감안할 때 추후 면역관문억제제와 자가항체의 연관성에 대한 체계적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

요 약

면역관문억제제 치료를 받는 환자에서 자가면역용혈성빈혈을 포함한 다양한 면역연관부작용이 보고되어왔다. 특히 적혈구자가항체는 용혈성 빈혈을 유발할 수 있을 뿐만 아니라 수혈전검사에 간섭을 할 수 있으므로 중요하다. 한국에서 이러한 면역관문억제제에 연관된 적혈구자가항체에 대한 연구는 거의 없었다. 이에 삼성서울병원에서 면역관문억제제 치료를 받은 10명의 환자의 의무기록과 비예기항체동정검사 등의 검사결과를 후향적으로 검토하였다. 면역관문억제제를 사용한 시점으로부터 적혈구자가항체가 동정되기까지 시간의 중앙값은 12주였다. 총 8명에서 한랭자가항체만이 발생하였다. 온난 자가항체와 한랭자가항체가 모두 발생한 환자는 1명이었으며 온난 자가항체만 발생한 환자는 1명이었다. 직접항글로불린검사를 시행한 7명 중 2명은 음성이었으며 나머지 5명은 IgG 양성, C3d 음성으로 확인되었다. 결론적으로, 본 연구는 면역관문억제제 투여 환자에서 자가항체가 발생한 총 10례를 통

해 면역관문억제제와 적혈구가항체 사이의 연관성이 있을 수 있음을 제시하였다. 추후 이러한 연관성을 명확하게 규명하기 위한 체계적인 연구가 필요할 것이다.

References

1. 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;8:86
2. Haanen JB, Robert C. Immune checkpoint inhibitors. *Prog Tumor Res* 2015;42:55-66
3. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015;35 Suppl: S185-98
4. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48
5. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:38
6. Yost JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review. *Immunotargets Ther* 2017;6:73-82
7. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68
8. Davis EJ, Salem JE, Young A, Green JR, Ferrell PB, Ancell KK, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Oncologist* 2019;24:584-8
9. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot JM, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: a single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:34-44
10. Mei Z, Wool GD. Impact of novel monoclonal antibody therapeutics on blood bank pretransfusion testing. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33:797-811
11. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, Chapuy B, Laubach JP, Richardson PG, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55(6 Pt 2): 1545-54
12. Shin S, Cho EH, Seo JY, Kim EY, Choi SI, Chun S, et al. Interference of unexpected antibody detection test in patients administering daratumumab. *Korean J Blood Transfus* 2017; 28:183-6
13. Cho J, Nah H, Kim D, Lee E, Kim JS, Kim H. A case of panagglutination on antibody identification in a multiple myeloma patient receiving daratumumab. *Korean J Blood Transfus* 2016; 27:164-8
14. Baek DW, Chae YS. Pembrolizumab-related autoimmune hemolytic anemia in a patient with metastatic lung adenocarcinoma. *Yeungnam Univ J Med* 2021;38:366-70
15. Cooling LL, Sherbeck J, Mowers JC, Hagan SL. Development of red blood cell autoantibodies following treatment with checkpoint inhibitors: a new class of anti-neoplastic, immunotherapeutic agents associated with immune dysregulation. *Immunohematology* 2017;33:15-21
16. Jain NA, Zhao S, Wei L, Rogers KA, Otterson GA, Wang TF, et al. Association between RBC antigen allo-antibodies and immune-related

- adverse events during immune checkpoint inhibitor treatment for advanced cancers. *Cancer Manag Res* 2020;12:11743-9
17. Leaf RK, Ferreri C, Rangachari D, Mier J, Witteles W, Ansstas G, et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune checkpoint inhibitors. *Am J Hematol* 2019;94:563-74
18. Tanios GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *Eur J Haematol* 2019;102: 157-62
19. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune checkpoint inhibitor toxicity. *Curr Oncol Rep* 2018;20:72
20. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;2009:73-9
21. Kaushansky K, Lichtman MA, Caligiuri MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, et al. *Williams hematology*. New York: McGraw-Hill Education, 2016:823-45
22. Acikgoz O, Bayramgil A, Cavusoglu G, Sadri S. Rare side effect caused by atezolizumab, an immune checkpoint inhibitor: cold agglutinin disease. *J Oncol Pharm Pract* 2021. doi: 10.1177/10781552211033009. [In press]
23. Hasanov M, Konoplev SN, Hernandez CMR. Nivolumab-induced cold agglutinin syndrome successfully treated with rituximab. *Blood Adv* 2018;2:1865-8
24. Meulenbroek EM, Wouters D, Zeerleder SS. Lyse or not to lyse: clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Rev* 2015;29: 369-76
25. Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M. Low-titer cold-hemagglutinin disease. Mechanism of hemolysis and response to corticosteroids. *N Engl J Med* 1977;296:1490-4
26. Leger RM, Jain S, Nester TA, Kaplan H. Drug-induced immune hemolytic anemia associated with anti-carboplatin and the first example of anti-paclitaxel. *Transfusion* 2015; 55:2949-54