

# Les inhibiteurs de *checkpoint*

## *Checkpoint inhibitors*

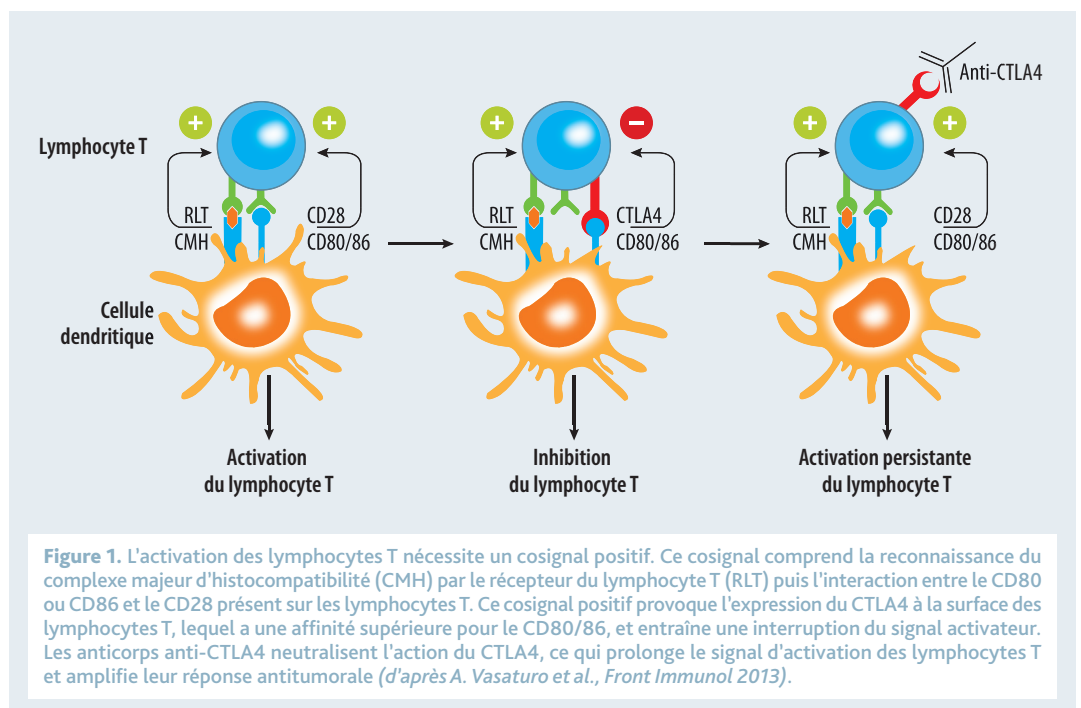
L. Morardet\*

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde était de 14,1 millions et le nombre de décès, de 8,2 millions. D'ici à 2025, le nombre de nouveaux cas de cancer par an devrait augmenter de 19 millions (1). Le développement des traitements antitumoraux paraît donc essentiel. Récemment, l'arrivée de l'immunothérapie en cancérologie est venue bouleverser la prise en charge des patients, même si l'action antitumorale du système immunitaire n'est pas un concept récent. Il y a 125 ans, William Coley fut le premier à observer une réponse antitumorale chez des patients atteints de sarcome après injection de toxines bactériennes (2). Toutefois, les différentes pistes thérapeutiques explorées ces dernières décennies pour "booster" l'effet antitumoral du système immunitaire ont eu un succès limité. La vraie révolution est apparue tout récemment avec le développement des inhibiteurs de *checkpoint*. En effet, le système immunitaire est capable de détruire les cellules tumorales qu'il identifie comme une menace pour l'organisme via

l'action des lymphocytes T. Cependant, chaque étape de ce processus est finement régulée pour éviter un débordement délétère de l'immunité contre soi-même. Les *checkpoints* font partie de ces gendarmes qui contrôlent la durée et l'amplitude de la réponse immunitaire. L'activation de ces récepteurs cellulaires inhibe l'activité des lymphocytes T et permet la tolérance du soi. Or, les cellules tumorales tirent avantage de ces systèmes de sécurité pour survivre et favoriser leur progression (3). Le principe des inhibiteurs de *checkpoint* est donc de lever cette inhibition pour restaurer la réponse antitumorale lymphocytaire.

### Une révolution

La révolution des inhibiteurs de *checkpoint* a été amorcée par les anticorps anti-CTLA4 (*Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4*). Le CTLA4 est une molécule de costimulation négative impliquée au stade précoce de l'activation des lymphocytes T.



\* Praticien hospitalier contractuel, service d'oncologie, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

# Points forts<sup>++</sup>

- » Les inhibiteurs de *checkpoint* apparaissent comme une révolution pour la prise en charge des patients atteints de cancer.
- » Leur efficacité a été démontrée dans plusieurs types de cancer à ce jour avec, chez les patients répondeurs, la possibilité d'une réponse prolongée.
- » Ces traitements sont responsables d'effets indésirables immuns qu'il faut connaître. Fréquents, modérés dans la majorité des cas, ils peuvent toucher tous les organes. Leur prise en charge est cependant codifiée et nécessite le plus souvent un traitement par corticothérapie systémique seule. Dans les cas réfractaires, des traitements immunosuppresseurs, voire une biothérapie par anti-TNF $\alpha$ , peuvent être utilisés.
- » Le développement de ces immunothérapies et leurs effets indésirables propres nécessitent une bonne connaissance de ces traitements par chaque spécialiste d'organe pour une meilleure prise en charge des patients atteints de cancer.

## Mots-clés

Inhibiteurs de *checkpoint*

Anticorps anti-CTLA4

Anticorps anti-PD-1/PD-L1

Effets indésirables immuns

En effet, le lymphocyte T est activé par les cellules dendritique grâce, notamment, à la reconnaissance du CD80 ou du CD86 par le CD28 lymphocytaire. Ce signal positif entraîne l'activation du lymphocyte T mais également la production de CTLA4 par le lymphocyte. Le CTLA4 entre alors en compétition avec le CD28 pour se lier avec le CD80 ou le CD86 pour lequel il a une affinité supérieure. Il en résulte un signal négatif qui provoque l'inactivation du lymphocyte T. L'anticorps monoclonal anti-CTLA4 agit en neutralisant ce signal inhibiteur, entraînant une activation persistante des lymphocytes T afin de favoriser leur action antitumorale (figure 1).

Après plusieurs études préliminaires montrant des résultats encourageants dans plusieurs cancers (4), la première étude de phase III sur les anticorps anti-CTLA4 fut publiée en 2011. Cette étude comparait le trémélimumab et un traitement par chimiothérapie standard chez des patients atteints de mélanome métastatique. Même si la survie globale ne différait pas entre les 2 bras, la durée moyenne de réponse était significativement plus élevée dans le

bras trémélimumab (35,8 mois contre 13,7 mois), avec une réponse prolongée chez un certain nombre de patients (5). Deux autres études de phase III ont suivi, montrant une amélioration de la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique traités par ipilimumab (6, 7). Ces résultats ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché de l'ipilimumab dans le mélanome par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne du médicament (EMA) en 2011 (tableau 1). Depuis, l'efficacité de l'ipilimumab a été évaluée dans de nombreux autres cancers (8). Il faut noter que le nombre de répondeurs (réponse complète ou partielle) sous traitement reste encore faible, seulement 10 à 15 % des patients dans ces études. Mais, pour certains d'entre eux, la survie peut être prolongée de plusieurs années. En effet, 22 % des 1861 patients traités par ipilimumab pour un mélanome étaient vivants à 3 ans et 10 % avaient un suivi supérieur à 50 mois, avec un maximum de 119 mois (9). Ces résultats soulignent la possibilité d'un contrôle prolongé de la maladie par le système immunitaire.

## Highlights

» *Checkpoint inhibitors appear to be a revolution for the management of patients with cancer.*

» *Their efficacy was demonstrated in several type of cancers but these treatments are responsible for immune-related adverse events (IRAE). These side effects can affect all organs. Most of the time, the treatment of IRAE is based on glucocorticoids. In refractory cases, immunosuppressive therapy or biological treatment can be used.*

» *A better understanding of these treatments and their complications are required.*

## Keywords

Checkpoint inhibitors

Anti-CTLA4 antibody

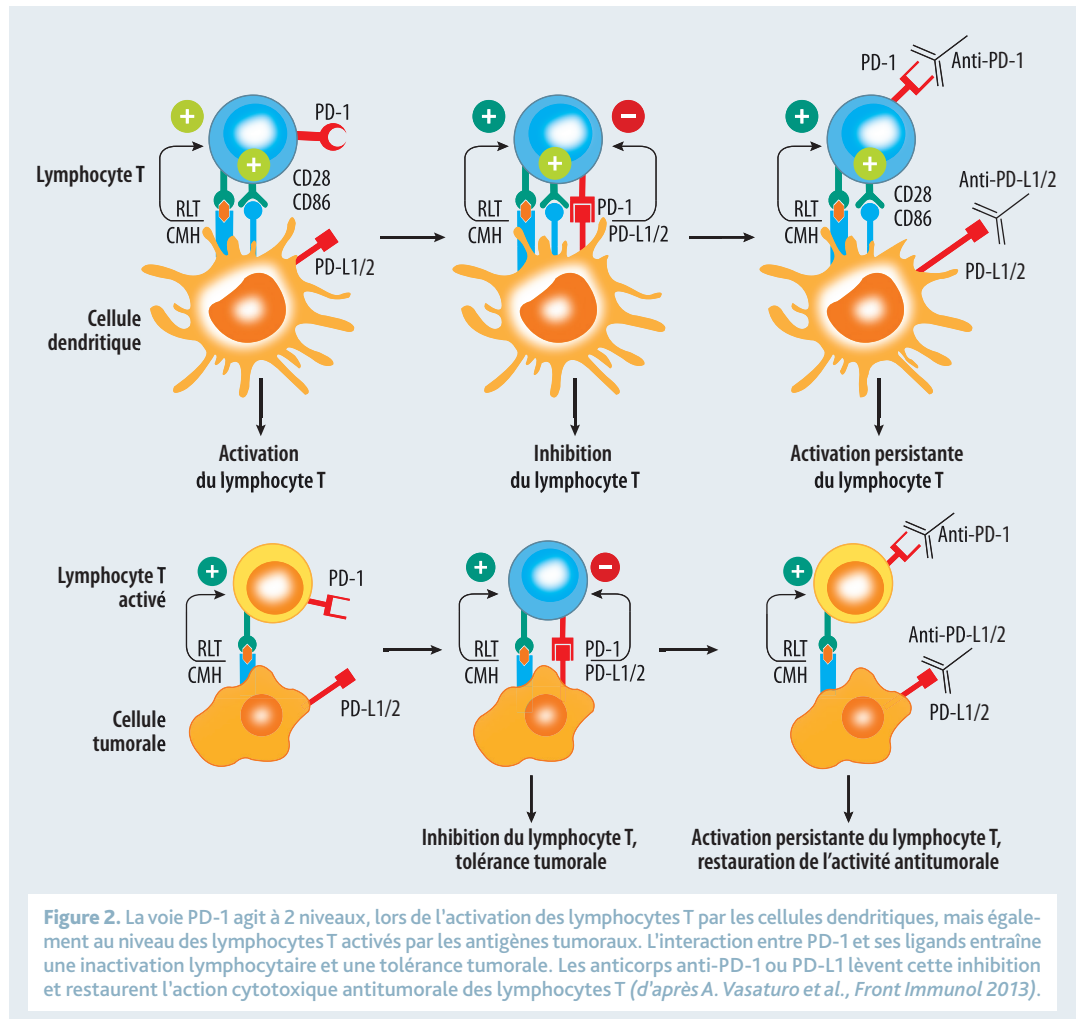
Anti-PD1/PDL1 antibody

Immune-related adverse events (IRAEs)

**Tableau 1.** Immunothérapie approuvée par la FDA et l'EMA depuis 2010 (d'après J. Martin-Liberal et al., *Cancer Treat Rev* 2017).

Traitement	Nom commercial	Mécanisme d'action	Approuvé par la FDA en	Indication	Approuvé par l'EMA en	Indication
Ipilimumab	Yervoy®	Anti-CTLA4	2011	Mélanome	2011	Mélanome
			2014	Mélanome	2015	Mélanome, CBNPC, CCR
Nivolumab	Opdivo®	Anti-PD-1	2015	CBNPC, CCR		
			2016	MH, SCCHN		
			2014	Mélanome	2015	Mélanome
Pembrolizumab	Keytruda®	Anti-PD-1	2015	CBNPC		
			2016	SCCHN		
Atézolizumab	Tecentriq®	Anti-PD-1	2016	Urothéliaux		
Durvalumab	Imfinzi®	Anti-PD-1	2016	Urothéliaux		
Ipilimumab-Nivolumab	Yervoy® Opdivo®	Anti-CTLA4-PD-1	2015	Mélanome	2016	Mélanome
Blinatumomab	Blinicyto®	Anti-CD3-CD19	2014	LAL B	2015	LAL B

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules. CCR : carcinome à cellules claires du rein. MH : maladie de Hodgkin. SCCHN (Squamous-Cell Cancer of the Head and Neck) : cancer épidermoïde de la tête et du cou. LAL B : leucémie aiguë lymphoïde B.



Après les anti-CTLA4 sont apparus les anticorps anti-PD-1/PD-L1. PD-1 (*programmed death-1*) est un récepteur localisé sur les lymphocytes T, B et NK qui possède 2 ligands, PD-L1 et PD-L2. Ceux-ci sont exprimés à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, mais aussi au niveau des cellules tumorales (10). Comme pour le CTLA4, l'activation de PD-1 par son ligand provoque une inactivation lymphocytaire. Les anticorps anti-PD-1/PD-L1 neutralisent alors ce signal (figure 2).

Sur le plan clinique, les anticorps anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) ont montré leur efficacité pour les patients atteints de mélanome, de cancer pulmonaire non à petites cellules, de cancer du rein à cellules claires, mais également pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (11). L'efficacité des anticorps anti-PD-1 dans le mélanome paraît même supérieure à celle des anticorps anti-CTLA4 avec

des taux de réponses allant jusque 40 % (12). Les données concernant les anticorps anti-PD-L1 sont moins nombreuses, mais leur efficacité a été prouvée dans les cancers urothéliaux, notamment avec l'atézolizumab (4). Les anticorps anti-PD-1/PD-L1 sont ainsi validés par la FDA et l'EMA dans plusieurs types tumoraux (tableau 1).

## Tolérance

Outre leur efficacité, un des autres intérêts des inhibiteurs de *checkpoint* est un meilleur profil de tolérance que celui de leurs aînées, les chimiothérapies conventionnelles, notamment sur le plan hématologique. Mais comme pour tout traitement, il existe des effets indésirables, et ceux-ci sont, dans le cas des inhibiteurs de *checkpoint*, en rapport direct avec leur mécanisme d'action. Ces effets,

ou *Immune-Related Adverse Events* (IRAE), sont la conséquence d'un défaut de tolérance du soi par les lymphocytes T hyperactivés. De nombreux organes peuvent être touchés, mais les atteintes digestives, cutanées, hépatiques et endocriniennes prédominent. Les dysfonctions thyroïdiennes, les arthralgies, les myalgies, le vitiligo et les rashes cutanés sont plus fréquents pour les anticorps anti-PD-1 ou PD-L1. À l'inverse, les atteintes digestives (diarrhées et colites), l'hypophysite et le prurit sont plus fréquemment observés chez les patients traités par anticorps anti-CTLA4. La fatigue et les hépatites sont en revanche retrouvées de manière similaire pour les 2 types de traitements (11). Les IRAE sont fréquents. Dans une étude de phase III portant sur 945 patients atteints de mélanome, le nombre d'effets indésirables sévères nécessitant une prise en charge médicale était de 16 % sous nivolumab, 27 % sous ipilimumab et 55 % chez les patients traités par nivolumab + ipilimumab (13). Le profil de tolérance des anticorps anti-PD-1 semble toutefois meilleur, avec une incidence des effets indésirables sévères toujours inférieure à 20 % et ce, quel que soit le type de tumeur (14). Heureusement, le taux de décès reste faible et inférieur à 2 %. La plupart des IRAE apparaissent dans les 6 premiers mois de traitement, quelques cas d'apparition tardive ont cependant été décrits une fois le traitement terminé (15-17). Les IRAE sont pour la plupart facilement contrôlables, mais, dans de rares cas, le pronostic vital est engagé. Le rôle de chaque clinicien est de savoir les reconnaître pour permettre une prise en charge efficace et précoce. Il n'existe actuellement pas de facteurs prédictifs connus des IRAE, même si certains semblent favorisés par la pathologie initiale comme la pneumopathie dans le cancer du poumon ou le vitiligo dans le mélanome. La prise en charge de ces effets indésirables est codifiée (11).

### Le traitement des IRAE

Ce traitement consiste, dans la majorité des cas, en une corticothérapie générale avec décroissance progressive. La prescription d'immunosuppresseurs, voire d'une biothérapie comme les anti-TNF $\alpha$ , est également possible. Celle-ci est toutefois réservée aux cas corticorésistants, notamment digestifs. Pour exemple, dans une étude américaine portant sur 298 patients traités par ipilimumab pour un mélanome, 10 % des patients ont bénéficié d'un traitement par infliximab pour une diarrhée cortico-

résistante (18). L'arrêt temporaire ou définitif de l'immunothérapie est également réservé aux cas réfractaires les plus graves.

### Atteintes rhumatologiques

Parmi les différents IRAE, les données concernant les atteintes rhumatologiques sont peu nombreuses mais ces dernières sont probablement sous-estimées. Dans la littérature, on retrouve des arthralgies ou des myalgies chez 5 % des patients sous ipilimumab, 9 à 20 % des patients sous pembrolizumab et 5 à 16 % des patients sous nivolumab, contre moins de 1 % des patients sous placebo (19). Récemment, 6 cas de polyarthrite rhumatoïde (PR) séropositive et 4 cas de pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) répondant aux critères ACR/EULAR ont même été décrits chez des patients sans antécédents de rhumatisme inflammatoire traités par anti-PD-1/PD-L1. Dans cette étude, la durée moyenne de traitement avant l'apparition des symptômes était de 1 mois. Tous les patients atteints de PR avaient des anti-CCP positifs au moment du diagnostic contre seulement la moitié avant le début de l'immunothérapie. Sur les 6 patients atteints de PR, 3 ont bénéficié d'un DMARD (hydroxychloroquine pour 2 et méthotrexate pour 1), les 3 autres ont été traités par corticothérapie ou anti-inflammatoire non stéroïdien. L'immunothérapie a été poursuivie pour l'ensemble des patients sauf 1, qui présentait une PR résistante à la corticothérapie et une stabilité tumorale (19). Neuf cas de rhumatisme inflammatoire non classés (facteur rhumatoïde et anti-CCP négatifs) et 4 cas de syndrome sec ne remplissant pas les critères de la maladie de Goujerot-Sjögren ont également été récemment publiés chez des patients traités par ipilimumab et/ou nivolumab et sans antécédents de rhumatisme inflammatoire (20). Dans cette étude, 4 des 9 patients avec arthrite inflammatoire ont nécessité l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ . Ces différents résultats ont conduit tout récemment à l'estimation de l'incidence des connectivites chez des patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Parmi les 447 patients traités, 2 cas de syndrome de Goujerot-Sjögren, 1 vascularite cryoglobulinémique et 1 myosite à anticorps antinucléaires positifs ont été décrits, soit 0,7 % des patients (21). Le risque de développer chez des patients sans antécédents auto-immuns est donc très faible mais il pourrait augmenter avec la généralisation de l'immunothérapie. L'utilisation

**Tableau II.** Inhibiteurs de *checkpoint* : les plus et les moins (d'après J. Martin-Liberal et al., *Cancer Treat Rev* 2017).

	Plus	Moins
<b>Anticorps CTLA4</b>	Réponse prolongée Augmentation de la survie globale	Petite proportion de patients répondeurs Réponse tardive (plusieurs mois) Toxicité sévère non rare
<b>Anticorps PD-1/PD-L1</b>	Plus de patients répondeurs qu'avec les anti-CTLA4 Temps de réponse plus court Réponse prolongée Toxicité moindre par rapport aux anti-CTLA4 Bonne base pour les combinaisons de traitement	Proportion de patients répondeurs toujours faible

de ces traitements chez des patients souffrant déjà de rhumatisme inflammatoire ou de maladie auto-immune est également une préoccupation. Malheureusement, ces patients sont souvent exclus des études et les données manquent.

Une étude américaine a récemment étudié la prévalence des maladies auto-immunes chez des patients atteints de cancer pulmonaire. Dans cette étude, 28 453 patients soit 13,5 % des 210 509 patients atteints de cancer pulmonaire avaient un antécédent de maladie auto-immune. En première position, la PR représentait 5,9 % des patients (22). Dans la littérature, on retrouve une centaine de cas de patients ayant un antécédent de maladie auto-immune traités par immunothérapie. Parmi ces patients, 27 % ont présenté une poussée de leur maladie sous ipilimumab et 38 % à 42 %, sous anti-PD-1. La plupart des poussées étaient résolutive sous corticoïdes et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement (23-25). Dans 50 % des cas, la pathologie sous-jacente était une pathologie rhumatologique. Le risque de nouvel IRAE, différent de l'antécédent auto-immun, variait quant à lui d'une étude à l'autre, allant de 16 % à 33 %. Il est important de noter que le taux de réponse dans cette population ne différerait pas de celui des autres études de phase III. Le faible nombre de patients dans ces études ne permet malheureusement pas de grandes conclusions, il semble toutefois qu'il n'y ait pas de contre-indication formelle à l'utilisation de ces traitements dans cette population. Le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit bien sûr être pris en compte. En ce qui concerne une possible augmentation du risque d'IRAE en général chez les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, d'autres études restent nécessaires. À l'avenir, une meilleure

connaissance des IRAE par les différents spécialistes d'organes, dont les rhumatologues, paraît donc essentielle avec, notamment, le développement de filières multidisciplinaires associant oncologues et cliniciens.

### Les IRAE sont-ils associés à une meilleure réponse thérapeutique ?

Les IRAE sont la conséquence de l'activation persistante des lymphocytes T dans les tissus sains, mais reflètent-ils également leur action antitumorale ? La corticothérapie ou les traitements immunosuppresseurs prescrits dans cette indication peuvent-ils, par conséquent, entraîner une diminution de cette activité antitumorale ? Ces questions restent en suspens. En effet, un meilleur taux de réponse et une augmentation de la survie ont été observés chez les patients développant des effets indésirables plus sévères (11). C'est le cas d'une étude rétrospective portant sur 139 patients traités par ipilimumab, dans laquelle les patients ayant des effets indésirables sévères avaient le meilleur taux de survie (26). Une autre étude, menée chez des patients traités cette fois-ci par nivolumab, a montré que les patients qui développaient un IRAE quel que soit le stade avaient un taux de réponse supérieur à celui des autres patients (48,6 contre 31,4 %), mais ce taux était plus faible pour les IRAE les plus sévères (27,8 %) [27]. En ce qui concerne l'utilisation de la corticothérapie, une étude rétrospective portant sur 298 patients traités par ipilimumab n'a pas mis en évidence de diminution de la survie sans progression ni de la survie globale chez les 35 % qui bénéficiaient d'une corticothérapie pour IRAE (18). L'apparition d'IRAE sous immunothérapie semble donc plutôt en faveur d'une bonne réponse thérapeutique, et l'utilisation d'une corticothérapie, non délétère. D'autres études restent cependant nécessaires pour confirmer ces résultats.

En résumé, leur efficacité dans de nombreux cancers, la possibilité d'une réponse prolongée et un profil de toxicité plus favorable représentent les 3 atouts majeurs des inhibiteurs de *checkpoint*. Malgré tout, le nombre de patients répondeurs reste faible (< 40 %), et le délai de réponse peut quelquefois être long, notamment sous ipilimumab (4) [tableau II]. Pour optimiser leur efficacité thérapeutique, certains ont eu l'idée d'associer les 2 anticorps. En effet, dans une étude de phase I, l'association anti-CTLA4-anti-PD-1 a montré des taux de réponse d'environ 50 % chez des patients traités pour un mélanome avancé,

au prix d'une toxicité plus élevée (28). D'autres stratégies thérapeutiques, parmi lesquelles l'association des inhibiteurs de *checkpoint* à d'autres traitements comme les anti-angiogéniques, certaines chimiothérapies ou encore la radiothérapie, sont en cours de développement. D'autres cibles du système immunitaire (4) font par ailleurs l'objet d'études. Enfin, les patients bénéficieront peut-être à l'avenir d'un traitement personnalisé en fonction de la carte d'identité de leur tumeur. Ces traitements combineront plusieurs molécules sélectionnées pour chaque patient grâce à l'identification de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité et de la toxicité de chaque molécule. Actuellement, il n'y a pas de biomarqueurs fiables disponibles, mais des études sont en cours. Plusieurs se sont ainsi intéressées à l'expression de PD-1 dans la tumeur comme facteur prédictif de bonne réponse aux traitements par anticorps anti-PD-1, mais le seuil de positivité et la valeur prédictive des tests se sont

révéls variables d'une tumeur à l'autre, rendant difficile l'interprétation des résultats (8).

## Conclusion

La révolution thérapeutique de l'immunothérapie en cancérologie est lancée. L'avenir est maintenant tourné vers le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs de la réponse et de la toxicité des traitements. L'essor de l'immunothérapie en oncologie devrait se poursuivre dans les prochaines années. Un travail conjoint entre oncologues et spécialistes d'organes paraît nécessaire pour faire face aux IRAE. La détermination de biomarqueurs prédictifs des IRAE pourrait permettre également leur meilleure prise en charge et une plus grande compréhension du mécanisme antitumoral des immunothérapies.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

1. [www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223\\_F.pdf](http://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_F.pdf)
2. Brouckaert PG, Fiers W, Lejeune FJ. Coley's vaccine and TNF therapy. *Nature* 1992;358(6388):630.
3. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3(11):991-8.
4. Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M, Hierro C, Gros A, Rodon J, Tabernero J. The expanding role of immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2017;54:74-86.
5. Ribas A, Kefford R, Marshall MA et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(5):616-22.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
8. Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann Pharmacother* 2015;49(8):907-37.
9. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
10. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(19):12293-7.
11. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60.
12. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
13. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(13):1270-1.
14. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1346-53.
15. Demlova R, Valík D, Obermannova R, Zdražilová-Dubská L. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cancer therapy including immuno-checkpoint inhibitors. *Physiol Res* 2016;65(Suppl. 4):S455-62.
16. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(2):371-81.
17. Johnson DB, Friedman DL, Berry E et al. Survivorship in immune therapy: assessing chronic immune toxicities, health outcomes, and functional status among long-term ipilimumab survivors at a single referral center. *Cancer Immunol Res* 2015;3(5):464-9.
18. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3193-8.
19. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1747-50.
20. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):43-50.
21. Le Burel S, Champiat S, Routier E et al. Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy. *Ann Rheum Dis* 2018;77(3):468-70.
22. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. Prevalence of autoimmune disease among patients with lung cancer: implications for immunotherapy treatment options. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1507-8.
23. Gutzmer R, Koop A, Meier F et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. *Eur J Cancer* 2017;75:24-32.
24. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28(2):368-76.
25. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* 2016;2(2):234-40.
26. Downey SG, Klapper JA, Smith FO et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6681-8.
27. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35(7):785-92.
28. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122-33.