

Działania niepożądane związane z układem immunologicznym w przebiegu terapii inhibitorami punktu kontrolnego

Immune-related adverse reactions as a result of therapy with check-point inhibitors

JOANNA MAKOWSKA, ANNA LEWANDOWSKA-POLAK

Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (*check-point inhibitors*) stanowią dużą szansę dla pacjentów z chorobami nowotworowymi. Leki hamujące szlak PD1-PD1L oraz szlak CTLA4 znalazły zastosowanie w terapii licznych nowotworów złośliwych np. czerniaka czy raka płuc. Niestety ingerencja w przekazywanie sygnałów między komórkami prezentującymi antygen a limfocytami T może prowadzić do deregulacji układu immunologicznego, utraty tolerancji własnych antygenów i tkanek oraz pojawienia się objawów klinicznych chorób autoimmunologicznych. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym (*immune related adverse drug reaction, irAEs*) dotyczą nawet 25% pacjentów leczonych, a u 6% pacjentów rozwijają się ciężkie reakcje. Najczęstsze reakcje niepożądane to objawy skórne, endokrynologiczne, objawy ze strony przewodu pokarmowego i oddechowego oraz ze strony nerek. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień o pojawianiu się objawów reumatycznych takich jak zapalenie stawów, zespoły suchości, objawy polimialgii, wywołanych przez terapię. Celem poniższego artykułu jest przedstawienie obecnej wiedzy na temat patogenezy, diagnostyki i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym w przebiegu terapii inhibitorami punktu kontrolnego ze szczególnym uwzględnieniem objawów reumatycznych.

Słowa kluczowe: *nadwrażliwość na leki, niepożądane reakcje polekowe, inhibitory punktu kontrolnego, reumatoidalne zapalenie stawów, polimialgia, zespół Sjögrena*

Summary

Check-point inhibitors are becoming a chance for patients with neoplastic disorders. The inhibitors of PD-1/PD1L and CTLA4 pathway are used in treatment of such neoplastic disorders as melanoma or lung cancer. Unfortunately interference with signaling between antigen presenting cells and T-Lymphocytes can lead to deregulation of immune system, loss of autotolerance and results in occurrence of autoimmune diseases symptoms. Immune-related adverse drug reactions affects even 25% of treated patients and in 6% the observed reactions are severe. The most common clinical manifestation of these reactions include cutaneous symptoms, endocrine disturbances, complaints from gastrointestinal and respiratory systems and renal involvement as well. In the recent years it is reported that also "rheumatologic symptoms" like arthritis, polymyalgia or sicca symptoms are often observed in patients treated with check-point inhibitors. The aim of the article is to present the current knowledge on pathogenesis, clinical pattern, prevalence and treatment of immune-related adverse drug reactions evoked by check-point inhibitors.

Keywords: *drug hypersensitivity, adverse drug reactions, check point inhibitors, rheumatoid arthritis, polymyalgia, Sjögren syndrome*

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (1): 2-6
www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. med. Joanna Makowska
Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pieniny 30, 92-003 Łódź
tel. 42 6793144 wew. 236
e-mail: reumatologia@skwam.lodz.pl

Wstęp

Zrozumienie mechanizmów obrony przeciwnowotworowej doprowadziło do stworzenia nowej grupy leków tzw. inhibitorów punktu kontrolnego, które ingerując w interakcje pomiędzy komórkami prezentującymi antygen i limfocytami T wyłączają sygnały supresyjne i przyczyniają się do aktywacji limfocytów T [1]. W chwili obecnej inhibitory punktu kontrolnego wykorzystywane są w terapii wielu nowotworów np. raku nerki, niedrobnokomórkowym raku płuca czy czerniaku z przerzutami. Prowadzone są obecnie liczne badania nad zastosowaniem leków z tej grupy

w innych nowotworach np. chłoniakach [1]. Wyniki badań klinicznych w terapii są bardzo obiecujące niemniej ciemną stroną tej skutecznej, rozwijającej się terapii są objawy niepożądane związane z aktywacją układu immunologicznego (tzw. *immune-related adverse events, irAEs*), dotykające nawet jednej czwartej pacjentów. Objawy niepożądane dotyczą głównie skóry, układu dokrewnego, przewodu pokarmowego i nerek chociaż w ostatnich latach coraz więcej pojawia się doniesień o objawach „reumatycznych” wywołanych przez tę grupę leków.

Utrata nadzoru immunologicznego jest jedną z cech choroby nowotworowej [2]. Już w 1996r. Leach i wsp. [3]

zapropowali, że zahamowanie sygnałów hamujących przekazywanych pomiędzy komórką prezentującą antygen (APC) a limfocytym T poprzez zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce CTLA4 ulegającej ekspresji na limfocytach T może doprowadzić do zahamowania rozwoju komórek nowotworowych *in vivo*. W 2011 r. został przez FDA zaaprobowany pierwszy inhibitor punktu kontrolnego – ipilimumab – przeciwciało skierowane przeciw CTLA4 w terapii czerniaka. W chwili obecnej zaaprobowane są przez FDA leki hamujące ścieżkę CTLA4 (ipilimumab) oraz inhibitory molekuly PD (nivolumab oraz pembrolizumab) oraz jej ligandu (atezolizumab) [4]. W trakcie badań klinicznych są kolejne leki: tremelimumab, pidilizumab oraz durvalumab. Prowadzone są również badania nad połączeniem poszczególnych klas inhibitorów punktu kontrolnego oraz łączeniem ww. leków z chemioterapią [1].

Interakcja między komórkami prezentującymi antygen i limfocytami T

Warunkiem aktywacji limfocytów T jest, oprócz prezentacji antygeny limfocytowi, przekazanie aktywujących sygnałów kostymulujących poprzez połączenie molekuł CD28-CD80/CD86L oraz CD27-CD70, HVEM-LIGHT, OX40-OX40L, ICOS-B7-H2 [5]. Oprócz sygnałów aktywujących limfocyty T, przekazywane mogą być również sygnały hamujące poprzez połączenie CTLA4 i CD80/CD86 oraz PD-1 i PD1-L. Tak więc aktywacja limfocytów T uzależniona jest od równowagi pomiędzy tymi aktywującymi i supresyjnymi sygnałami przekazywanymi do limfocyta [5]. Sygnały hamujące aktywację limfocyta T zapewniają tolerancję immu-

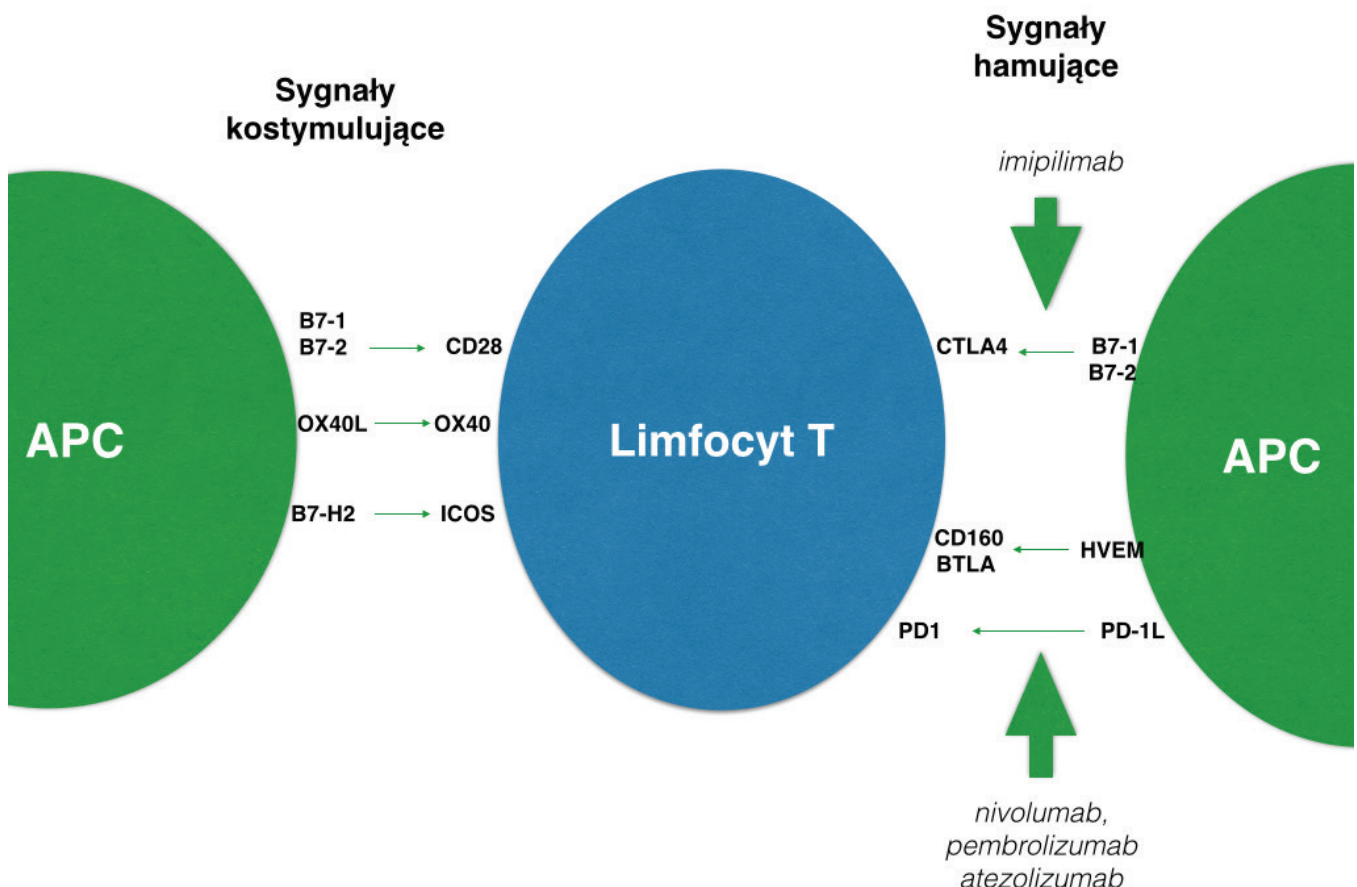
nologiczną oraz zapobiegają uszkodzeniu tkanek w trakcie reakcji immunologicznej [6]. W komórkach nowotworowych obserwuje się nadmierną ekspresję białek supresorywnych co prowadzi do niedostatecznej odpowiedzi przeciwnowotworowej ze strony limfocytów T cytotoksycznych. Rycina 1 przedstawia najważniejsze ścieżki sygnałowe pomiędzy komórkami APC a limfocytym T.

Czym są niepożądane reakcje związane z układem immunologicznym?

Niepożądane reakcje związane z układem immunologicznym (*immune-related adverse events, irAEs*) to grupa niedawno wyodrębnionych działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją układu immunologicznego (wywołaną najczęściej wyłączeniem sygnałów inhibicyjnych między komórkami prezentującymi antygen a limfocytami T). Aktywacja układu immunologicznego prowadzi do wywołania objawów obserwowanych w chorobach autoimmunologicznych (reakcje skórne, niedoczynność gruczołów dokrewnych, bóle mięśni i stawów, objawy suchości etc.).

Epidemiologia

Częstość występowania irAE waha się od 15 do 90% w przypadku poszczególnych leków, a częstość występowania ciężkich reakcji, wymagających zaprzestania terapii, szacuje się na 0,5-13% [7]. Wśród najczęstszych manifestacji klinicznych wymienia się: reakcje skórne (wysypki, świąd, zapalenie błony śluzowej, bielactwo), reakcje ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie jelit, podwyższenie enzymów wątrobowych), reakcje ze strony



Ryc. 1. Najważniejsze ścieżki sygnałowe pomiędzy komórkami APC a limfocytym T

płuc (zapalenie pęcherzyków płucnych) oraz gruczołów dokrewnych (niedoczynność i nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki, niedoczynność kory nadnerczy) [7].

Częstość występowania i manifestacja kliniczna reakcji w przypadku imipilumabu zależy od wysokości dawki np. przy dawce 10mg/kg częstość ciężkich reakcji wynosiła 25% a przy dawce 3mg/kg już tylko 7%; podobnej zależności częstości reakcji od dawki nie obserwowano w przypadku pembrolizumabu i nivolumabu [7]. Częstość występowania reakcji zależy również od leku: stosowanie inhibitora CTLA4 imipilumabu wiąże się z częstszymi reakcjami ze strony przewodu pokarmowego, wysypkami i świądem skóry oraz niedoczynnością przysadki [8] natomiast terapia inhibitorami PD-1/PD-1L częściej prowadzi do wystąpienia bielactwa, zaburzeń ze strony tarczycy, hepato i nefrotoksyczności [7, 9]. W metaanalizie dotyczącej częstości występowania reakcji w grupie leczonych inhibitorami PD-1/PD-1L stwierdzono, że irAE wystąpiły u 26,82% pacjentów natomiast reakcje ciężkie dotyczyły 6,1% osób leczonych, a 0,17% zmarło w wyniku wystąpienia reakcji niepożądanego. W przypadku terapii nivolumabem najczęstszą reakcją niepożądaną były objawy skórne i objawy ze strony przewodu pokarmowego natomiast w przypadku pembrolizumabu niedoczynność tarczycy (dotycząca nawet 8% chorych) [10]. Rodzaj reakcji zależał również od rodzaju leczonego nowotworu – zapalenie pęcherzyków płucnych występowało częściej u osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i rakiem nerki w porównaniu do pacjentów z czerniakiem, natomiast u pacjentów z czerniakiem częściej pojawiały się objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i skóry (świąd). Kolejna metaanaliza dotyczyła występowania irAE u pacjentów leczonych inhibitorami CTLA4. W badaniu Bertrand i wsp. stwierdzono, że reakcje niepożądane związane z układem immunologicznym dotyczyły aż 72% pacjentów, natomiast reakcje stopnia ciężkiego dotyczyły 24% leczonych [8]. Najczęstsze opisywane reakcje to zmiany skórne (wysypki, świąd i bielactwo) oraz zapalenie jelit (biegunka), rzadziej obserwowano zapalenie wątroby, niedoczynności przysadki czy zapalenie tarczycy. Średni czas wystąpienia reakcji to 10 tygodni od początku terapii inhibitorami CTLA4. W badaniu tym stwierdzono również występowanie innych rzadszych powikłań takich jak: miopatie zapalne, zespół Guillan-Barre, polimialgię, toczkę nerkową, cytopenie autoimmunologiczne, miastenia, zapalenie naczyń. [10].

Objawy reumatyczne u pacjentów leczonych irAE

Większość publikacji, zwłaszcza starszych, nie opisuje objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, ale w ostatnich latach ukazało się wiele doniesień o występowaniu zapalenia stawów, objawów suchości, polimialgii po stosowaniu IPK. W badaniu Le Burel i wsp. analizującego francuski rejestr objawów niepożądanych po przeciwciałach monoklonalnych w onkologii (REISAMIC), obejmujący 908 pacjentów leczonych IPK od 2012 do 2016 roku, badano częstość występowania układowych chorób tkanki łącznej takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, miopatie zapalne, zapalenia naczyń, innych chorób reumatycznych - spondyloartropatii, polimialgii. Powyższe choroby zdiagnozowano u 2,2% pacjentów leczonych inhibitorami PD-1/PD-1L oraz u 5% pacjentów leczonych połączeniem anty CTLA4 i anty PD-1 [11]. Najczęstsze choroby to zespół Sjögrena (0,3%), reumatoidalne zapalenie

stawów (0,2%), polimialgia (0,2%), łuszczycowe zapalenie stawów (0,2%), seronegatywne zapalenie wielostawowe (0,7%). Zapalenie stawów i zespół suchości częściej występowały u pacjentów leczonych imipilumabem w połączeniu z PD-1 inhibitorem. Średni czas od rozpoczęcia terapii do wystąpienia objawów to 57 dni (24-117 dni). Terapię IPK przerwano u 60% pacjentów, u większości pacjentów zastosowano terapię glikokortykosteroidami (GKS) (83%) a u 17% konieczne było włączenie terapii lekami immunosupresyjnymi. Po zastosowanym leczeniu objawy całkowicie się wycofały u 93% osób.

W metaanalizie Capelli i wsp. przeanalizowano częstość występowania chorób reumatycznych, a autorzy zwrócili uwagę, że wiele publikacji dotyczących irAE opisuje reakcje umiarkowane i ciężkie i nie raportuje objawów, które może nie stanowią zagrożenia dla życia pacjenta ale mogą być bardzo dokuczliwe i obniżyć komfort życia [12]. Najczęstszymi objawami ze strony układu mięśniowego zgłaszanymi przez pacjentów leczonych IPK były bóle stawowe zgłaszane przez 1-43% pacjentów i bóle mięśni raportowane przez 2-20%. Tylko w niektórych badaniach klinicznych oceniano częstość zapalenia stawów, która dotyczyła 1-7% pacjentów. Suchość jamy ustnej i spojówek zgłaszana była przez 3-24% pacjentów [12].

W badaniu Belkhira i wsp. w którym przeprowadzono retrospektywną analizę pacjentów przyjmujących IPK, opisano 10 pacjentów, u których rozwinęło się seropoztywne zapalenie stawów (6 osób) lub polimialgia (4 pacjentów) [13], u pacjentów zastosowano terapię GKS, u 3 osób zastosowano leki modyfikujące przebieg choroby (hydroksycholorochinę i metotrexat). U wszystkich pacjentów, oprócz jednego, kontynuowano leczenie IPK.

W innym badaniu Capelli i wsp. [14] przedstawiono 13 pacjentów z objawami reumatycznymi: u 9 osób pojawiło się zapalenie stawów (potwierdzone za pomocą badań obrazowych USG lub rezonansu magnetycznego lub poprzez badanie płynu stawowego – płyn o charakterze zapalnym), u 4 osób pojawiły się objawy suchości. Przebieg kliniczny i dystrybucja zapalenia stawów różniły się. U niektórych pacjentów obserwowano zapalenie drobnych stawów rąk i stóp, u innych dominowały objawy zapalenia dużych stawów. U 2 osób obserwowano przebieg kliniczny podobny do reaktywnego zapalenia stawów (zapalenie spojówek, cewki moczowej, zapalenie palca). U większości obserwowano podwyższenie markerów zapalnych, pacjenci wymagali zastosowania wysokich dawek GKS. U 2 osób z powodu bardzo agresywnego zapalenia stawów zastosowano inhibitory TNF uzyskując kontrolę aktywności choroby. U niektórych osób objawy zapalenia stawów utrzymywały się mimo zaprzestania terapii IPK. Żaden z pacjentów nie miał dodatknych przeciwciał przeciwcytrulinowych ani czynnika reumatoidalnego. U 1/3 pacjentów z zapaleniem stawów dodatkowo pojawiły się objawy zapalenia jelit. Wśród pacjentów z objawami suchości 3 osoby miały dodatni wynik oznaczeń przeciwciał ANA, u jednej osoby wykryto przeciwciała La/SSB u żadnej nie wykryto Ro/SSA [14].

Objawy suchości

Objawy suchości były zgłaszane przez 6,5% pacjentów w pierwszej fazie badań klinicznych nad nivolumabem [15]. W kolejnym badaniu objawy suchości w jamie ustnej zgłaszane były przez 24% pacjentów [16], a w kolejnym przez 3-11% [17]. Należy podkreślić, że w wielu badaniach klinicznych objawy suchości nie były raportowane.

Zapalenie mięśni

Do tej pory opisano 3 przypadki pacjentów, u których pojawiły się objawy zapalnej miopatii, u 2 pacjentów występowały objawy skórne typowe dla zapalenia skórno-mięśniowego [18, 19] po terapii imipilumabem. U jednej pacjentki obserwowano zajęcie zarówno mięśni proksymalnych jak i oddechowych w przebiegu terapii nivolumabem [20]. U pacjentów zaprzestano terapii IPK i zastosowano terapię GKS uzyskując poprawę kliniczną i normalizację parametrów mięśniowych [19, 20].

Zapalenia naczyń

U 2 pacjentów raportowano olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, potwierdzone biopsją, odpowiadające na terapię 50-60mg prednizonu [21]. Interesujące wyniki przyniosło badanie Kostine i wsp. [22] z ośrodka w Bordeaux, w którym przeanalizowano historie 524 pacjentów leczonych IPK od 2015-2017r, spośród nich 35 osób (6,6%) zostało skierowanych do reumatologa, średni czas od włączenia terapii do wystąpienia objawów wynosił 70 dni. Wśród pacjentów wyodrębniono 2 grupy: 1) pacjentów z chorobami zapalnymi: zapaleniem stawów (n=7), polimialgią reumatyczną (n=11), łuszczycowym zapaleniem stawów (n=2) oraz 2) pacjentów z niezapalnymi chorobami (n=15) narządu ruchu. Zapalenie stawów obserwowane było u 3,8% pacjentów. W badaniu przeanalizowano również związek odpowiedzi klinicznej na IPK z występowaniem irAE i okazało się, że w grupie pacjentów, w której wystąpiły irAE częściej obserwowano odpowiedź kliniczną pod postacią regresji nowotworu lub stabilizacji choroby (85,7%) w porównaniu do grupy, w której nie wystąpiły irAE (35,3%).

Inne choroby autoimmunizacyjne

Do chwili obecnej odnotowano jeden przypadek rozwoju tocznia nerkowego, nie obserwowano rozwoju twardziny. Opisano jeden przypadek eozynofilowego zapalenia powięzi.

Czy zawsze należy obawiać się włączenia IPK u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi?

Piśmiennictwo

1. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol* 2017; 8: 561.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
3. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-6.
4. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139-48.
5. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 227-42.
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
7. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8: 49.
8. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13: 211.
9. De Velasco G, Je Y, Bosse D, Awad MM, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 312-18.
10. Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 730.
11. Le Burel S, Champiat S, Mateus 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.
12. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1751-63.
13. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1747-50.
14. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 43-50.

Kolejnym pytaniem jest bezpieczeństwo stosowania IPK u pacjentów z istniejącą chorobą autoimmunologiczną. W badaniu Johnsona i wsp. [23] badano skuteczność i bezpieczeństwo terapii imipilumabem u pacjentów z istniejącą chorobą autoimmunologiczną, do badania obserwacyjnego włączono 30 pacjentów, u 27% pacjentów zaobserwowano zaostrenie objawów choroby autoimmunizacyjnej, najczęściej objawy ustępowały po włączeniu GKS [23], u 1/3 pacjentów pojawiły się nowe objawy irAE natomiast u połowy pacjentów nie zaobserwowano ani zaostrenia choroby autoimmunologicznej ani pojawiania się nowych objawów.

Maul i wsp. opisali pacjenta z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (uprzednio zwanej zespołem Churga i Strauss) i przerzutowym czerniakiem, u którego włączono terapię pembrolizumabem uzyskując poprawę kliniczną, leczenie włączono mimo, że pacjent przebył uprzednio terapię imipilumabem, w przebiegu której rozwinął polekowe zapalenie jelit [24]. Konieczne są dalsze badania, które określą na ile stosowanie IPK wśród pacjentów z już rozpoznanymi chorobami reumatycznymi i autoimmunologicznymi jest bezpieczne.

Wnioski

Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego są często nie raportowane w badaniach klinicznych, stąd zapewne wynika ich niedoszacowanie. Do najczęstszych objawów klinicznych ze strony układu mięśniowo-szkieletowego należą bóle stawów i mięśni. Objawy reumatyczne obejmują również występowanie zapalenia stawów, objawów polimialgii reumatycznej i objawów suchości. W większości przypadków nie wykrywa się typowych autoprzeciwciał dla chorób autoimmunologicznych. Pacjenci najczęściej nie wymagają przerwania terapii IPK, reagują dobrze na leczenie GKS i tylko w niektórych przypadkach wymagają włączenia leków modyfikujących przebieg choroby i leków immunosupresyjnych. Wystąpienie objawów klinicznych irAE może być predyktorem dobrej odpowiedzi klinicznej na terapię IPK.

15. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020-30.
16. Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, et al. Safety, correlative markers, and clinical results of adjuvant nivolumab in combination with vaccine in resected high-risk metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 712-20.
17. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1430-7.
18. Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, et al. Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 195-9.
19. Yamaguchi Y, Abe R, Haga N, Shimizu H. A case of drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy. *Eur J Dermatol* 2016; 26: 320-1.
20. Yoshioka M, Kambe N, Yamamoto Y, et al. Case of respiratory discomfort due to myositis after administration of nivolumab. *J Dermatol* 2015; 42: 1008-9.
21. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of ctla-4. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 768-9.
22. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017 (doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257).
23. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol* 2016; 2: 234-40.
24. Maul LV, Weichenthal M, Kahler KC, Hauschild A. Successful Anti-PD-1 Antibody Treatment in a Metastatic Melanoma Patient With Known Severe Autoimmune Disease. *J Immunother* 2016; 39: 188-90.