

EFFETS INDÉSIRABLES ENDOCRINIENS DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES. REVUE EXHAUSTIVE

par **Jeroen de FILETTE, Corina ANDREESCU, Bert BRAVENBOER**
et **Brigitte VELKENIERS** (Bruxelles - Belgique)

- Les thérapies qui augmentent les réponses anti-tumorales des lymphocytes T cytotoxiques
- montrent des effets prometteurs chez les patients présentant une large gamme de tumeurs
- avancées. L'accumulation de l'expérience clinique dans l'utilisation des anticorps mono-
- clonaux ciblant CTLA-4 et PD-1 / PD-L1 a permis d'identifier de nouveaux effets
- secondaires auto-immuns et auto-inflammatoires, désignés comme « effets indésirables liés
- à l'immunité », incluant des maladies endocriniennes auto-immunes. Le spectre des effets
- endocriniens indésirables comprend entre autres l'hypophysite, la thyroïdite et l'insuffisance
- surrénalienne primaire. Un diagnostic rapide et un traitement approprié sont justifiés.
- Cette revue exhaustive vise à identifier les effets secondaires endocriniens les plus fréquents
- des inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire, leur présentation clinique et
- la démarche diagnostique appropriée.

Mots-clés : inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire, effets secondaires endocriniens, hypophysite, hypopituitarisme, insuffisance surrénalienne, thyroïdite, hypothyroïdie, hyperthyroïdie.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) sont en train de révolutionner la prise en charge des formes avancées des cancers. L'importance réelle de cette nouvelle génération de traitements anticancéreux fondés sur l'immuno-modulation ne va vraiment apparaître que dans un futur proche dans la mesure où elle n'a été que récemment autorisée (1). Ces nouveaux agents thérapeutiques, des anticorps monoclonaux, réduisent le freinage qu'exercent les PCI sur le système immunitaire et, en conséquence, potentialisent les réactions immunologiques anti-tumeur. Ils inhibent des récepteurs situés sur les cellules immunitaires et les cellules cancéreuses, tels le CTLA-4 et le récepteur de la mort programmée des cellules (PD-1) et son ligand (PD-L1), dont la fonction est de maintenir l'immunotolérance (2).

Les effets indésirables de ces anticorps sont tout aussi fascinants dans la mesure où ils touchent tous les organes, y compris les glandes endocrines. L'anti-CTLA-4, l'ipilimumab, est associé à de façon intrigante au développement d'hypophysites, pathologie par ailleurs exceptionnelle, tandis que les inhibiteurs de PD-1, le nivolumab et le pembrolizumab, sont souvent responsables d'atteintes thyroïdiennes (3). D'autres atteintes, insuffisance surrénalienne, diabète sucré fulminant et même hypoparathyroïdie ont été rapportées. Le but du présent travail est de fournir une revue systématique des diverses endocrinopathies

apparaissant comme effets indésirables au cours de traitements par les IPCI, y compris les plus récents anti-PD-L1, et de préciser leur incidence respective, leur diagnostic et leur prise en charge.

MÉTHODES

Analyse de la littérature

La base de données « PubMed » a été systématiquement analysée pour tous les articles correspondant à l'interface endocrinopathie et IPCI, parus entre la 1^{er} Janvier 2002 et le 26 Avril 2017. Cette requête a été réalisée par deux personnes indépendamment (J. d F. et C. A.). Les mots-clés utilisés ont été « glandes endocrines », les termes correspondant à toutes les endocrinopathies possibles ou définissant « effets indésirables » et le nom des IPCI en cours d'utilisation : 'ipilimumab', 'tremelimumab', 'pembrolizumab', 'nivolumab', 'atezolizumab', 'avelumab' et 'durvalumab'. L'opérateur booléen logique AND/OR a servi aux associations de termes.

Sélection des cas retenus

Les cas retenus correspondent à des adultes atteints de cancer avancé, métastatique ou non résécable, sans exclusion liée au type de cancer. Tous les essais de phase I, de phase II/III avancée randomisés, ainsi que les essais prospectifs ou rétrospectifs ont été retenus. Les cas associant à un IPCI une radiothérapie, une vaccination cellulaire, l'administration de thérapies ciblées ou une immunothérapie par interleukine-2 ou interféron n'ont pas été retenus. La sélection a initialement porté sur les titres et les résumés des articles. Seuls les articles en anglais ou en français ont été retenus. Les articles ont été classés de la façon suivante : étude clinique, cas clinique, revue, revue systématique ou méta-analyse, mécanisme (de la toxicité des IPCI), recherche fondamentale ou translationnelle, association thérapeutique, économie de la santé, soin, langage, pédiatrie, hors-champ. La **figure 1** illustre la méthodologie de la recherche. Les résultats ont été discutés entre tous les investigateurs et les divergences résolues par consensus.

Analyse et extraction des données

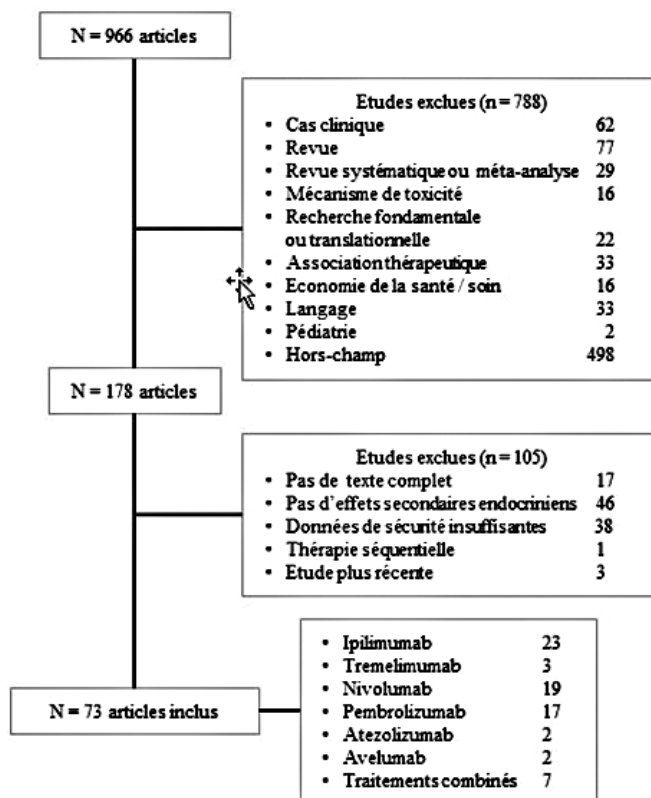
Une fois sélectionnées, les études ont été analysées. En l'absence de texte complet, d'effets indésirables endocriniens rapportés, d'un nombre suffisant de patients, des données de sécurité clinique ou en cas d'étude plus récente, les articles n'ont pas été retenus. Pour chaque étude, ont été identifiés : auteurs, année de publication, protocoles de l'étude, médiane du suivi, bras thérapeutiques et placebo, effet indésirable endocrinien et le nom de l'essai. Les données supplémentaires, comme les annexes ont été aussi explorés méthodiquement.

RÉSULTATS

Enquête de la littérature

Notre enquête a identifié 966 articles, 178 ont été analysés et 73 finalement retenus (**fig. 1**). Deux publications de séries de cas ont été trouvées manuellement. C'est un total de 13,566 patients qui ont été analysés (ipilimumab : 4724, tremelimumab : 387, nivolumab :

Fig. 1 - Diagramme de flux pour la sélection des articles



3047, pembrolizumab : 3960, atezolizumab : 331, avelumab : 272, association de IPCIs : 845 et placebo/chimiothérapie : 3588). Les traitements par IPCI ont concerné surtout le mélanome (46/73 études). Les autres types de cancer étaient : cancer de poumon à petites cellules ou non-à-petites cellules, de la prostate, de l'estomac, du pancréas, les cancers urothéliaux, de la tête et du cou, les carcinomes à cellules de Merkel, carcinomes de l'ovaire, du rein, hépatocarcinome et maladie de Hodgkin.

Incidence des effets indésirables endocriniens

Notre revue fait apparaître l'hypophysite comme la manifestation indésirable la plus fréquente associée au traitement par ipilimumab (5.6 % ; 228/4724 patients) tandis que pour les inhibiteurs de PD-1, nivolumab et pembrolizumab, le risque est plus faible (0.5-0.7 % ; 6/3047 et 14/3960 patients traités). Nous n'avons pas trouvé de données associant hypophysite et anti-PD-L1. En revanche, les patients traités par les inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1 avaient un risque plus élevé de dysthyroïdie, hypothyroïdie en particulier, de 5.1 à 10.2 % (nivolumab : 6.0 %, pembrolizumab : 10.2 %, atezolizumab : 7.3 %, avelumab : 5.1 %) contre 3.7 % pour l'ipilimumab. Une hyperthyroïdie est survenue dans 2.3 à 3.4 % des traitements par anti-PD-1/PD-L1 (nivolumab : 2.3 %, pembrolizumab : 3.4 %, avelumab : 2.3 %) contre 1.0 % pour l'ipilimumab). Une thyroïdite a été observée chez 0.9 à 2.1 % des

patients (ipilimumab: 1.7%, nivolumab: 0.9%, pembrolizumab: 2.1%). Le traitement combiné par IPCI augmente le risque d'effets secondaires endocriniens (**tableau 1**). La survenue d'un diabète est rare (<1%) avec les inhibiteurs de PD-1 tandis que des cas d'insuffisance surrénalienne sont survenus aussi bien avec anti-CTLA-4 qu'anti-PD-1.

Tableau. 1 - Résumé des études, identifiées dans la revue systématique

Mécanisme	Traitement	n° de patients	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	Thyroidite	Hypophysite
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	4724	3.7%	1.0%	1.7%	5.6%
	Tremelimumab	387	5.2%	Troubles Thyroïdiens		1.8%
Anti-PD-1	Nivolumab	3047	6.0%	2.3%	0.9%	0.5%
	Pembrolizumab	3960	10.2%	3.4%	2.1%	0.7%
Anti-PD-L1	Atezolizumab	331	7.3%	NR	NR	NR
	Avelumab	272	5.1%	2.3%	NR	NR
Traitements combinés	Ipilimumab + Nivolumab	746	14.1%	8.3%	3.4%	8.8%
	Durvalumab + Tremelimumab	99	10.1%	NR	NR	NR

N= nombre de patients, % des différents effets secondaires endocriniens. NR, non reporté.

DISCUSSION

Hypophysite

Notre étude systématique révèle une incidence d'hypophysite, quelle qu'en soit la sévérité, de 5.6% au cours des traitements par ipilimumab. L'hypophysite induite par l'anti-CTLA-4 survient dans la plupart des cas après 4 à 10 semaines de traitement, habituellement après la 3^{ème} perfusion. Le risque d'hypophysite semble soumis à un effet-dose, 3 fois plus élevé avec 10 mg/kg que 3 mg/kg d'ipilimumab. L'hypophysite est plus fréquente chez les patients plus âgés et chez les hommes (4, 5). Le traitement par anti-PD-1 induit rarement une hypophysite ou une insuffisance hypophysaire. Sur tous ces points, nos résultats confirment et amplifient ceux qui ont été présentés antérieurement (6-10).

L'hypophysite peut mettre en jeu le pronostic vital du fait de l'installation brutale d'une insuffisance surrénalienne centrale. Ce sont les maux de tête et une asthénie qui sont les premières manifestations cliniques ; elles doivent déclencher la réalisation d'un contrôle biologique et radiologique de l'hypophyse. A la phase aigüe, l'hypophyse est habituellement hypertrophiée de façon diffuse, avec ou sans épaissement de la tige pituitaire. Dans quelques cas, l'hypertrophie de la glande est diffuse et homogène, mais elle peut être hétérogène. Secondairement, la taille de la glande diminue progressivement, en même temps que s'installe, dans certains cas, une perte partielle ou totale des fonctions hypophysaires (5, 11, 12). Ainsi, une image hypophysaire normale n'exclut pas le diagnostic d'hypophysite (11). Ce sont les fonctions corticotrope, thyrotrope et gonadotrope qui sont les plus fréquemment touchées, mais c'est surtout l'atteinte à long terme de l'axe corticotrope qui tient une place majeure (5, 12, 13).

Les raisons de la vulnérabilité particulière des cellules corticotropes, thyroïotropes et gonadotropes à l'effet cytotoxique des anticorps anti-CTLA-4 ne sont pas élucidées. La ressemblance radiologique entre l'hypophysite secondaire et l'hypophysite lymphocytaire spontanée suggère l'hypothèse d'une atteinte hypophysaire de type cellulaire lymphocytaire (11) avec cytotoxicité médiée par les cellules T, mais la possibilité de médiation par des anticorps anti-hypophyse ne doit pas être ignorée. L'expression de CTLA-4 par les cellules hypophysaires humaines, en particulier gonadotropes et thyroïotropes, a été mise en évidence par immunohistochimie (14, 15). Cette expression de CTLA-4 au niveau des cellules hypophysaires endocrines pourrait favoriser l'atteinte hypophysaire associée aux anti-CTLA-4. De plus, Iwama et al. ont mis en évidence des anticorps reconnaissant de façon prédominante les cellules à TSH (7/7), FSH (5/7) et ACTH (3/7) chez 7 patients ayant développé une atteinte hypophysaire après ipilimumab (14). La réalité de la valeur diagnostique de la présence de ces anticorps est encore incertaine. Une étude autopsique suggère un lien entre l'existence d'une forme nécrosante agressive d'hypophysite impliquant un mécanisme immunitaire de type II (IgG-dépendant) et de type IV (indépendant des cellules T) et l'administration d'anticorps anti-CTLA-4 bloquants à des patients exprimant un niveau élevé de CTLA-4 au niveau hypophysaire (15). Chez l'homme, on sait que le polymorphisme du gène CTLA-4 confère une susceptibilité accrue à plusieurs maladies autoimmunitaires dont la thyroïdite de Hashimoto, le diabète de type 1 et la maladie d'Addison (16, 17). Toutefois, ce polymorphisme n'a pas été systématiquement analysé chez les patients qui développent une hypophysite au cours de traitements par anticorps monoclonaux anti-CTLA-4.

Un autre point doit être mentionné. Il apparaît, dans quelques études, une association entre d'une part la survenue des effets indésirables autoimmuns endocriniens et un effet anti-cancéreux plus favorable de l'immunothérapie, d'autre part (5). Également, l'ipilimumab à 10 mg/kg a induit une meilleure survie globale qu'à la posologie de 3 mg/kg, la plus forte posologie étant associée, comme déjà mentionné, à une fréquence accrue d'effets indésirables, hypophysite incluse (8).

Une corticothérapie à haute dose est proposée, dans les hypophysites induites par l'ipilimumab, en cas de syndrome de compression avec céphalées sévères et/ou troubles du champ visuel (11, 18, 19). Mais le principe du traitement par corticoïdes en prévention de la survenue d'une insuffisance corticotrope est débattu (4, 5, 12). En effet, il faut aussi prendre en compte la balance entre le bénéfice potentiel de la corticothérapie à haute dose et l'éventuelle réduction sous corticoïdes de l'efficacité de l'immunothérapie anti-cancéreuse.

Au total, les traitements par IPCI, anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 en particulier, doivent être accompagnés d'une surveillance méticuleuse visant à dépister toute atteinte hypophysaire. En cas d'hypophysite, le traitement hormonal substitutif approprié doit être mis en œuvre. Le déficit corticotrope est en général définitif d'où la nécessité d'un traitement substitutif continu. En revanche, les déficits thyroïdote et gonadotrope peuvent être transitoires.

Atteintes de la fonction thyroïdienne

Parmi les IPCI actuels, ce sont les anti-PD-1 et PD-L1 qui sont surtout associés à l'émergence de dysfonctions thyroïdiennes. L'éventail des effets indésirables thyroïdiens inclut hypo et hyper-thyroïdies, et la thyroïdite silencieuse (« painless thyroiditis »), l'hypothy-

roïdie étant la plus fréquente, suivie de l'hyperthyroïdie et de la thyroïdite. La thyroïdite silencieuse est la plus précoce, survenant dans les premières semaines après le début du traitement, parfois même après le premier cycle (20-22). La phase initiale de thyrotoxicose, marquée par l'effondrement de la TSH et l'élévation de la FT4 est suivie dans les 3 à 6 semaines d'hypothyroïdie avec TSH élevée et FT4 basse (20-22). Les signes cliniques de la thyrotoxicose sont rarement sévères de sorte qu'ils peuvent passer inaperçus ce qui peut conduire à ignorer la phase initiale de thyroïdite et à retenir le diagnostic d'hypothyroïdie primitive.

Ce que l'on sait du mécanisme de l'atteinte thyroïdienne est en faveur d'un processus de thyroïdite inflammatoire destructive compte tenu du début relativement brusque et de l'évolution rapide vers l'hypothyroïdie. Étudiées chez 5 patients ayant présenté une thyroïdite induite par le nivolumab, les concentrations sanguines de la thyroglobuline, bien que ceci ne soit pas spécifique, sont élevées à la phase initiale de thyrotoxicose, et se normalisent avec l'apparition ultérieure de l'hypothyroïdie (22). De plus, au cours de la thyroïdite induite par le pembrolizumab, on observe une augmentation du captage du 18FDG par le tissu thyroïdien, compatible avec un état inflammatoire local (20). Une observation similaire a été faite dans 2 cas de thyrotoxicose transitoire après nivolumab (23).

Dans le contexte de traitements par IPCI, le diagnostic différentiel peut être délicat. L'hypothyroïdie secondaire à une insuffisance hypophysaire ne doit pas être méconnue sous peine d'ignorer le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë. L'association d'une TSH basse ou normale et d'une FT4 basse doit immédiatement évoquer la possibilité d'une insuffisance hypophysaire. En l'absence d'anomalies de la fonction hypophysaire, l'on peut considérer la possibilité d'un syndrome de « basse T3 » (« euthyroid sick syndrome ») dans le contexte de maladie cancéreuse avancée. Bien que la thyrotoxicose relève le plus souvent d'une thyroïdite destructive, des cas de maladie de Basedow sous ipilimumab ont été décrits (24, 25). Une dysthyroïdie déclenchée par un excès d'iode peut, aussi, survenir chez ces patients soumis à de fréquentes investigations radiologiques. La recherche des anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants, la scintigraphie thyroïdienne et l'échographie-doppler de la thyroïde contribuent à distinguer une thyroïdite (captage bas à la scintigraphie et absence d'hyper-vascularisation à l'écho-doppler) de la maladie de Basedow (taux de captage élevé et hyper-vascularisation à l'écho-doppler). Cependant, l'administration récente d'un produit de contraste iodé pourrait aussi réduire le captage à la scintigraphie (26).

La thyroïdite requiert un traitement symptomatique par bêtabloqueur non sélectif. La durée de la thyrotoxicose due à la thyroïdite est de courte durée, habituellement, de sorte qu'aucun autre traitement n'est nécessaire. Les antithyroïdiens ne sont à mettre en œuvre qu'en cas de forte suspicion de maladie de Basedow ou en cas d'hyperthyroïdie intense et dans l'attente des investigations complémentaires. Les glucocorticoïdes ont été utilisés dans un cas de crise thyrotoxique (27). Mais, comme dans le traitement de l'hypophysite, leur utilisation est ouverte à discussion et ne se justifie que dans les cas sévères. L'évolution vers l'hypothyroïdie nécessite un traitement substitutif par hormone thyroïdienne. A noter que le traitement par L-T3 pourrait être plus approprié que le traitement par L-T4. Il y a là un élément nouveau potentiellement intéressant. L'hypothyroïdie par elle-même pourrait avoir un effet bénéfique sur l'évolution tumorale comme l'indique une revue de Moeller et al. (28). Des observations faites sur un modèle de souris suggèrent que l'hypothyroïdie, ici induite par le PTU, réduit la croissance tumorale tandis que l'administration de L-T4 a l'effet inverse (28-30). Dans un modèle murin de cancer pulmonaire, le traitement par la L-T3 entraîne une suppression de la croissance des métastases et prolonge la

survie tandis que l'apport en L-T4 favorise la croissance tumorale (31). Chez l'homme, l'hypothyroïdie induite par le traitement par l'interleukine-2 ou l'inhibiteur de tyrosine kinase, le sunitinib, est associée à un allongement de la survie sans progression (32, 33) ou à la réponse au traitement (34). Une étude observationnelle de 23 patients suggère que l'hypothyroïdisme induit soit par un état « d'hypothyroïdisme euthyroïdienne » grâce à l'association de méthimazole et de L-T3, soit, chez des patients hypothyroïdiens, par le remplacement de la L-T4 par la L-T3, a pu prolonger la survie chez 19 d'entre eux au-delà de ce que permettaient d'escompter les données épidémiologiques (35). Il apparaît donc nécessaire d'évaluer de façon prospective, chez des patients atteints de cancer évolué, le bénéfice éventuel du remplacement de la T4 par la T3, en prenant en compte d'une part la qualité de vie, d'autre part la progression de la croissance tumorale.

Les raisons du tropisme thyroïdien des effets indésirables des anti-PD-1/PD-L1 sont inconnues. Autant que l'on puisse le savoir, l'expression dans la thyroïde de PD-L1 et PD-L2 n'a été étudiée que tout récemment. Leur expression dans le tissu thyroïdien normal suggère la possibilité du rôle immuno-modulateur local de ce point de contrôle (36). L'expression de PD-L1 est augmentée dans les cancers papillaires (37) et les cancers anaplasiques (38) de la thyroïde, élément pathologique qui peut réduire le contrôle immunologique anti-tumoral local. La maladie de Basedow aussi, pourrait être associée à des polymorphismes du gène de PD-1 et de son ligand, mais l'association est faible (39, 40).

Il reste enfin à savoir si les sujets présentant une pathologie thyroïdienne auto-immune infra-clinique sont plus à risque d'effets indésirables thyroïdiens liés aux IPCI. Il est difficile de répondre en l'absence d'évaluation systématique de la fonction thyroïdienne et de la présence d'anticorps anti-thyroïde avant le début des traitements. Dans trois séries de cas, les patients ayant présenté une thyroïdite après traitement par anti-PD-1 avaient des anticorps anti-thyroperoxydase à l'état de base (20-22). Des études prospectives sont nécessaires pour approfondir la question.

CONCLUSION

L'hypophysite est un effet indésirable endocrinien fréquent des traitements par anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 et une dysfonction thyroïdienne des traitements par anticorps monoclonaux anti-PD-1/anti-PD-L1. Les symptômes cliniques en sont souvent non spécifiques, volontiers rattachés à la maladie cancéreuse elle-même ou aux effets généraux des IPCI. Il convient de suspecter systématiquement un effet indésirable endocrinien de façon à ne pas risquer de méconnaître une complication qui peut menacer le pronostic vital. Concernant la physiopathologie des manifestations auto-immunitaires hypophysaires et thyroïdiennes liées aux IPCI, nos connaissances sont encore incomplètes, mais des données nouvelles apparaissent qui commencent à éclairer les mécanismes et les effets de la dysrégulation immunitaire induite, et ces notions sont utiles non seulement pour comprendre ces effets indésirables mais aussi les désordres auto-immunitaires endocriniens spontanés en général.

**Departement d'Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis
Brussel, Vrije Universiteit Brussel
Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium**

Adresse pour la correspondance : Brigitte Velkeniers, service d'Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis Brussel Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel, Belgium

Email : brigitte.velkeniers@uzbrussel.be

A SYSTEMATIC REVIEW OF ENDOCRINE-RELATED ADVERSE EVENTS
ASSOCIATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

by **Jeroen de FILETTE, Corina ANDREESCU, Bert BRAVENBOER**
and **Brigitte VELKENIERS** (Brussels-Belgium)

ABSTRACT

Therapies that boost the anti-tumor responses of cytotoxic T lymphocytes show promising results in patients with a wide range of advanced tumors. Accumulating clinical experience with monoclonal antibodies targeting CTLA-4 and PD-1/PD-L1 identified novel autoimmune and autoinflammatory side effects, designated as “immune-related adverse events” including endocrine disorders. The spectrum of endocrine-related adverse events includes, but not exclusively, hypopituitarism, primary thyroid disease, and primary adrenal insufficiency. Prompt diagnosis and appropriate treatment is warranted. This systematic review aimed at identifying the most frequent endocrine side effects of immune checkpoint inhibitors, their clinical presentation and proposed diagnostic workup.

Key-words: immune checkpoint inhibitors ,endocrine side effects, hypophysitis, hypopituitarism, adrenal insufficiency, thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism.

BIBLIOGRAPHIE

1. U.S. Food and Drug Administration. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications.; May 26, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm279174.htm>. Accessed June 5, 2017. -
2. **Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S.** Cellular and Molecular Immunology, Eighth Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. -
3. **Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M.** Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nature reviews Endocrinology.* 2017;**13**(4):195-207. -
4. **Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al.** Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2015; **21**(4): 749-55. -
5. **Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al.** Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2014; **99**(11): 4078-85. -
6. **Araujo PB, Coelho MC, Arruda M, Gadelha MR, Neto LV.** Ipilimumab-induced hypophysitis: review of the literature. *Journal of endocrinological investigation.* 2015; **38**(11): 1159-66. -
7. **Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F.** Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013; **98**(4): 1361-75. -
8. **Bertrand A, Kostine M, Barnetteche T, Truchetet ME, Schaefferbeke T.** Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC medicine.* 2015; **13**: 211. -
9. **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. -
10. **Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance 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. *The Lancet Oncology.* 2017. -
11. **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. *Endocrine-related cancer.* 2014; **21**(2): 371-81. -
12. **Albarell F, Gaudy C, Castinetti F, Carre T, Morange I, Conte-Devolx B, et al.** Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *European journal of endocrinology.* 2015; **172**(2): 195-204. -
13. **Brilli L, Danielli R, Ciuoli C, Calabro L, Di Giacomo AM, Cerase A, et al.** Prevalence of hypophysitis in a cohort of patients with metastatic melanoma and prostate cancer treated with ipilimumab. *Endocrine.* 2017. -
14. **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. *Science translational medicine.* 2014; **6**(230): 230ra45. -
15. **Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et**

al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *The American journal of pathology*. 2016; **186(12)**: 3225-35. - **16. Blomhoff A, Lie BA, Myhre AG, Kemp EH, Weetman AP, Akselsen HE, et al.** Polymorphisms in the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene region confer susceptibility to Addison's disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004; **89(7)**: 3474-6. - **17. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al.** Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*. 2003; **423(6939)**: 506-11. - **18. Blansfield JA, Beck KE, Tran K, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al.** Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *Journal of immunotherapy* (Hagerstown, Md: 1997). 2005; **28(6)**: 593-8. - **19. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M.** Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary*. 2010; **13(1)**: 29-38. - **20. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, et al.** Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016; **101(11)**: 4431-9. - **21. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG.** Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; **100(5)**: 1738-41. - **22. Alhusseini M, Samantray J.** Hypothyroidism in Cancer Patients on Immune Checkpoint Inhibitors with anti-PD1 Agents: Insights on Underlying Mechanisms. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2017; **125(4)**: 267-9. - **23. van Kooten M, van den Berg G, Glaudemans AWJM, Hiltermann TJN, Groen HJM, Links TP.** Transient Thyrotoxicosis during Nivolumab Treatment. Poster presented at: ENDO2016; April 3, 2016; Boston, MA. Available from: <https://endo.confex.com/endo/2016endo/webprogram/Paper25877.html>. Accessed June 5, 2017. - **24. Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A, Agrawal A, Nabhan F.** Treatment of Ipilimumab Induced Graves' Disease in a Patient with Metastatic Melanoma. Case reports in endocrinology. 2016; 2016: 2087525. - **25. Min L, Vaidya A, Becker C.** Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *European journal of endocrinology*. 2011; **164(2)**: 303-7. - **26. Andersen TB, Aleksyniene R, Gormsen LC, Jodal L, Petersen LJ.** Effect of recent contrast-enhanced CT and patient age on image quality of thyroid scintigraphy. *Clinical nuclear medicine*. 2015; **40(4)**: 297-302. - **27. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S.** A rare case of thyroid storm. *BMJ case reports*. 2016; 2016:10.1136/bcr-2016-214603. - **28. Moeller LC, Fuhrer D.** Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocrine-related cancer*. 2013; **20(2)**: R19-29. - **29. Theodossiou C, Skrepnik N, Robert EG, Prasad C, Axelrad TW, Schapira DV, et al.** Propylthiouracil-induced hypothyroidism reduces xenograft tumor growth in athymic nude mice. *Cancer*. 1999; **86(8)**: 1596-601. - **30. Fabian ID, Rosner M, Fabian I, Vishnevskia-Dai V, Zloto O, Shinderman Maman E, et al.** Low thyroid hormone levels improve survival in murine model for ocular melanoma. *Oncotarget*. 2015; **6(13)**: 11038-46. - **31. Kinoshita S, Sone S, Yamashita T, Tsubura E, Ogura T.** Effects of experimental hyper- and hypothyroidism on natural defense activities against Lewis lung carcinoma and its spontaneous pulmonary metastases in C57BL/6 mice. *The Tokushima journal of experimental medicine*. 1991; **38(1-2)**: 25-35. - **32. Baldazzi V, Tassi R, Lapini A, Santomaggio C, Carini M, Mazzanti R.** The impact of sunitinib- induced hypothyroidism on progression-free survival of metastatic renal cancer patients: a prospective single-center study. *Urologic oncology*. 2012; **30(5)**: 704-10. - **33. Clemons J, Gao D, Naam M, Breaker K, Garfield D, Flaig TW.** Thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib or sorafenib. *Clinical genitourinary cancer*. 2012; **10(4)**: 225-31. - **34. Weijl NI, Van der Harst D, Brand A, Kooy Y, Van Luxemburg S, Schroder J, et al.** Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993; **11(7)**: 1376-83. - **35. Hercbegs A, Johnson RE, Ashur-Fabian O, Garfield DH, Davis PJ.** Medically induced euthyroid hypothyroxinemia may extend survival in compassionate need cancer patients: an observational study. *The oncologist*. 2015; **20(1)**: 72-6. - **36. Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, Fujii T, Taura D, Hirata M, et al.** Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017. - **37. Angell TE, Lechner MG, Jang JK, Correa AJ, LoPresti JS, Epstein AL.** BRAF V600E in papillary thyroid carcinoma is associated with increased programmed death ligand 1 expression and suppressive immune cell infiltration. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2014; **24(9)**: 1385-93. - **38. Chintakuntlawar AV, Rumilla KM, Smith CY, Jenkins SM, Foote RL, Kasperbauer JL, et al.** Expression of PD-1 and PD-L1 in Anaplastic Thyroid Cancer Patients Treated With Multimodal Therapy: Results From a Retrospective Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017; **102(6)**: 1943-50. - **39. Newby PR, Roberts-Davies EL, Brand OJ, Heward JM, Franklyn JA, Gough SC, et al.** Tag SNP screening of the PDCC1 gene for association with Graves' disease. *Clinical endocrinology*. 2007; **67(1)**: 125-8. - **40. Hayashi M, Kouki T, Takasu N, Sunagawa S, Komiya I.** Association of an A/C single nucleotide polymorphism in programmed cell death-ligand 1 gene with Graves' disease in Japanese patients. *European journal of endocrinology*. 2008; **158(6)**: 817-22.

NOTES