

Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur les effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses

Avis d'experts sur les complications hypophysaires des immunothérapies*

Claire Briet¹, Frédérique Albarel², Emmanuelle Kuhn³, Emilie Merlen⁴, Philippe Chanson³, Christine Cortet⁴

¹ Institut MITOVASC, INSERM U1083, Université d'Angers et Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire, Angers

² Inserm, Aix-Marseille Université U1251, Marseille Medical Genetics (MMG), et service d'endocrinologie, Hôpital de la Conception, AP-HM, Centre de Référence des Maladies Rares de l'hypophyse HYPO, Marseille

³ AP-HP, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse (HYPO) et UMR S-1185 Faculté de Médecine Paris-Sud, Univ Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre

⁴ CHRU de Lille - Hopital Huriez, Service d'Endocrinologie

Mots clés: immunothérapie, hypophyse, complications, hypophysite, consensus, effets secondaires hypophysaires

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 25. pii: S0003-4266(18)31186-7. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.008. [Epub ahead of print]

Résumé

L'hypophysite est une toxicité endocrinienne fréquente des immunothérapies. Sa prévalence est plus élevée avec les anticorps anti-CTLA4 (4-20%) ou en association avec les anti-PD1 (8%). Le diagnostic d'hypophysite est un diagnostic de présomption et doit être évoqué devant des symptômes cliniques peu spécifiques (le plus fréquemment céphalées et asthénie) et/ou une hyponatrémie et/ou la présence d'au moins un déficit hypophysaire et/ou une imagerie anormale. La présence de troubles visuels ou d'un syndrome polyuro-polydipsique sont exceptionnels. Les déficits retrouvés sont, par ordre de fréquence, thyroïdienne (86-100%), gonadotrope (85 à 100%) et corticotrope (50 à 73%), tandis qu'une insuffisance somatotrope ou une prolactine anormale sont plus rarement retrouvées. L'IRM hypophysaire avec injection de gadolinium, faite à la phase aiguë, montre de façon inconstante une augmentation modérée du volume hypophysaire et permet d'éliminer un diagnostic différentiel. La prise en charge nécessite de façon systématique et en urgence la supplémentation de l'insuffisance corticotrope selon les modalités habituelles, alors que le traitement des autres déficits dépendra de la clinique et de l'évolution. Si les déficits thyroïdiens et gonadotropes récupèrent le plus souvent, l'insuffisance corticotrope persiste à long terme justifiant une éducation et un suivi régulier en consultation spécialisée d'Endocrinologie. La survenue d'une hypophysite ne contre-indique pas la poursuite de l'immunothérapie.

Épidémiologie

L'hypophysite secondaire à une immunothérapie anti-tumorale survient préférentiellement chez l'homme après 60 ans (77% des cas, avec un risque 2 à 5 fois plus important que chez la femme) [1, 5]. Sa prévalence dépend de la molécule utilisée: ainsi, 4-20% des patients présentent une hypophysite sous Ipilimumab en monothérapie, vs. 0,6% sous Nivolumab et 0,7% sous Pembrolizumab [6]. En cas d'association Ipilimumab/ Nivolumab le

taux d'hypophysite s'élève à environ 8% tous grades confondus. Il existe aussi une dose-dépendance pour l'Ipilimumab [6] puisque la prévalence est de 17% à la dose de 10mg/kg vs 13% à la posologie de 5mg/kg et 8% sous 3mg/kg. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'effet de dose cumulative de l'Ipilimumab [1]. Lorsque l'Ipilimumab (3 mg/kg) est associé à une vaccination (*modified HLA-A*0201-restricted peptides*), l'incidence s'élève à 9% [6]. Enfin, l'incidence dépend aussi de l'inclusion de critères cliniques dans la

définition de l'hypophysite: des formes asymptomatiques ont été ainsi rapportées (45% des formes décrites dans l'étude de Scott et al), à l'occasion de surveillance par imagerie systématique [2].

Le délai de survenue de l'hypophysite varie en fonction de la molécule. Il est très précoce en cas de traitements combinés (30 jours en moyenne) [2], se situe entre 2 et 3 mois (4 semaines à 19 mois) sous anti-CTLA4 [2, 3, 7-9], et entre 3 et 5 mois sous anti-PD-1/PD-L1 [6, 10]. Certains auteurs avaient relevé l'absence de survenue

d'hypophysite en cas d'association à une chimiothérapie (concomitante) ou à une radiothérapie cérébrale [11–13] mais ces données restent débattues [2].

Mécanismes physiopathologiques

Iwama et collègues ont utilisé un modèle murin d'hypophysite secondaire à des injections répétées d'anti-CTLA4 et ont décrit le développement d'une infiltration du tissu hypophysaire par des lymphocytes ainsi que la présence d'anticorps anti-hypophyse dans la circulation. Les mêmes auteurs ont également étudié la prévalence de ces anticorps anti-hypophyse dans une cohorte de 20 patients traités par Ipilimumab pour un mélanome ou un cancer de la prostate à un stade avancé; sept ont présenté une hypophysite et tous avaient des anticorps circulants au moment du diagnostic d'hypophysite alors que le titre d'anticorps était négatif avant le début de l'immunothérapie. Aucun anticorps n'a été objectivé chez les 13 autres patients. Ces anticorps étaient dirigés préférentiellement contre les cellules thyroïdes, gonadotropes à FSH et corticotropes, d'où l'hypothèse que l'injection d'anti CTLA4 pourrait causer une toxicité hypophysaire si l'anticorps se lie à une molécule CTLA4 naturellement exprimée sur les cellules endocrines hypophysaires [14]. L'antigène CTLA4 est en effet exprimé dans les cellules hypophysaires normales et adénomateuses [15, 16]. L'expression de PD-L1 a été analysée sur 48 adénomes hypophysaires. Il a été mis en évidence une expression de PD-L1 et un infiltrat lymphocytaire dans les adénomes hypophysaires en particulier dans les adénomes lactotrope et somatotrope [16, 17] (alors qu'il n'existe pas de données pour les antigènes PD-1). Ces cellules sont le site d'une activation de la voie classique du complément avec le dépôt de composants C3, C3d et C4d et d'une cascade inflammatoire comme celle observée dans l'hypersensibilité de type 2. La liaison directe de l'Ipilimumab aux cellules de l'anté-hypophyse pourrait ainsi activer une cyto-toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps [18, 19]. L'implication de l'activation du com-

plément pourrait expliquer en partie la différence de prévalence d'hypophysite entre les différentes molécules utilisées: ainsi, l'Ipilimumab est un anticorps monoclonal de type IgG1, alors que le Tremelimumab est un anticorps de type IgG2; ces deux sous-classes d'immunoglobuline G peuvent activer la voie classique du complément et une cyto-toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Par contre, le Nivolumab et le Pembrolizumab sont des anticorps de type IgG4 dirigés contre PD-1, et ils ne peuvent pas activer la voie classique du complément [20, 21].

Diagnostic

Le diagnostic d'hypophysite est un diagnostic de « présomption », puisqu'il n'y aura pas d'analyse anatomopathologique finale du tissu hypophysaire, en l'absence d'indication chirurgicale [22, 23].

Le diagnostic repose donc sur :

- l'association de signes cliniques évocateurs (en rapport avec le syndrome tumoral ou les déficits hormonaux)
- et/ou une hyponatrémie et des anomalies hormonales objectivées
- et/ou des anomalies évocatrices d'hypophysite à l'imagerie hypophysaire [23, 24].

Les signes cliniques sont peu spécifiques; les plus fréquemment retrouvés sont les céphalées et l'asthénie profonde. Les troubles visuels ou la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique sont exceptionnels [1, 3, 7, 9, 15, 25]. La symptomatologie est souvent plus marquée en cas d'association anti-CTLA4 et anti-PD-1 [4]. Les déficits hormonaux, souvent multiples au diagnostic, sont associés à une hyponatrémie (décrite entre 113 et 134 mEq/L) dans 47 à 50 % des cas, plus volontiers chez les patients qui présentent des métastases cérébrales [1,4,6]. Très fréquemment, on trouve un déficit thyroïdienne (86-100%), gonadotrope (85 à 100%) et corticotrope (50 à 73%). Cependant, en cas de forte suspicion clinique, et de testostérone totale normale, compte tenu de l'état de dénutrition de ces patients, il peut être nécessaire de faire un dosage complémentaire de testostérone biodisponible ou de TeBG. Le déficit

thyroïdienne peut être précédé d'une diminution précoce et progressive de la TSH sur plusieurs semaines, avant l'apparition de signes clinico-biologiques et radiologiques d'hypophysite [15, 26]. Une insuffisance somatotrope ou des anomalies de la prolactine (hyperprolactinémie ou prolactine effondrée) sont plus rarement trouvées [6]. Le diabète insipide est rare: deux cas ont été rapportés après Ipilimumab (un diabète insipide partiel permanent et un réversible après arrêt de l'immunothérapie) [7, 27], un cas après 3 mois de traitement par Avelumab (anti-PD-L1), résolutif 6 semaines après arrêt du traitement chez un patient sans autre déficit hypophysaire ni signe d'hypophysite à l'IRM [28], et un cas sous traitement combiné Ipilimumab+Nivolumab [29]. L'apparition de ces déficits peut également se faire progressivement après le diagnostic, justifiant une surveillance régulière du bilan hormonal, notamment de l'axe corticotrope après la survenue de l'hypophysite [1–4]. Un hypercortisolisme transitoire ACTH-dépendant précédant une insuffisance corticotrope a été rapporté chez une patiente traitée par l'association Ipilimumab et Nivolumab [30].

L'IRM avec injection de gadolinium centrée sur l'hypophyse est l'examen d'imagerie le plus sensible pour le diagnostic. De façon inconstante (30-100%), elle montre un aspect d'hypophysite lymphocytaire, avec une augmentation modérée du volume hypophysaire (aspect convexe, en « toit de pagode »), un réhaussement intense de la glande hypophysaire après injection de gadolinium, pouvant être hétérogène, avec parfois un élargissement de la tige pituitaire [2, 4, 6]. Les modifications IRM peuvent être modérées et parfois seulement identifiées si l'on compare les clichés à une IRM antérieure [2]. L'IRM permet également d'éliminer une pathologie autre dans ce contexte tumoral (métastase, pathologie infectieuse, apoplexie, adénome hypophysaire, pathologie infiltrative...) [8].

R1 : le diagnostic d'hypophysite sous immunothérapie doit être évoqué devant des symptômes cliniques

évocateurs (le plus fréquemment céphalées, asthénie) et/ou une hyponatémie et/ou la présence d'au moins un déficit hypophysaire et/ou une imagerie hypophysaire anormale.

R2 : il n'y a pas d'indication à confirmer histologiquement par une biopsie chirurgicale le diagnostic d'hypophysite sous immunothérapie en l'absence d'argument pour une autre pathologie hypophysaire telle qu'une métastase.

R3 : en cas de suspicion d'hypophysite, nous recommandons :

- de réaliser un ionogramme sanguin,
- de réaliser un bilan hormonal inculant :
 - T4L (et TSH du fait du risque d'atteinte thyroïdienne sous immunothérapie),
 - cortisolémie et ACTH (contexte de rares cas d'insuffisance surrénalienne primaire décrits) à 8 h (sauf situation aiguë, cf R6) en l'absence de traitement par glucocorticoïde de synthèse, avec réalisation de tests dynamiques en fonction des résultats,
 - LH, FSH et oestradiol chez la femme non ménopausée sans contraception orale en cas de troubles menstruels ou FSH chez la femme ménopausée ; LH, FSH et testostérone totale chez l'homme,
 - prolactinémie.

L'ensemble de ces résultats biologiques devra être interprété en fonction du contexte (patient traité pour une pathologie maligne, polymédicamenté) et comparé au bilan hormonal initial (cf recommandation R10) :

- rechercher cliniquement et de façon systématique un syndrome polyuro-polydipsique (de rares cas de diabète insipide ayant été décrits),

diabète insipide ayant été décrits),

- il n'y a pas lieu de rechercher un déficit somatotrope,
- réaliser une IRM centrée sur l'hypophyse avec injection de gadolinium, idéalement en phase aiguë, dans un but de confirmation diagnostique et d'élimination des diagnostics différentiels (notamment une métastase hypophysaire). Une IRM normale n'élimine pas le diagnostic.

En cas d'anomalie IRM évocatrice d'hypophysite accompagnée ou non de symptômes cliniques (céphalées violentes et brutales, exacerbation de céphalées préexistantes), sans déficit hypophysaire, une surveillance rapprochée du bilan hormonal sera mise en place, les symptômes cliniques et les déficits hypophysaires pouvant apparaître dans un second temps [1, 2, 4, 14].

R4 : en cas d'IRM évocatrice d'une hypophysite mais en l'absence de déficit hypophysaire, une surveillance biologique rapprochée de la cortisolémie à 8 h (hebdomadaire pendant 1 mois puis reprise du suivi habituel cf R11) devra être mise en place. La réalisation d'un test dynamique évaluant la fonction corticotrope dépend des valeurs de la cortisolémie à 8 h et de l'état clinique du patient.

Traitement

La question du traitement par corticothérapie à forte dose (per os ou IV), en phase aiguë des hypophysites secondaires au traitement par immunothérapie est très débattue. En effet, les études ne semblent pas mettre en évidence de bénéfice formel sur l'évolution de l'hypophysite à court terme (notamment l'infiltration hypophysaire) ou à plus long terme (récupération des différents axes hypophysaires) [5, 9, 25]. Ce traitement s'oppose par ailleurs à l'effet anti tumoral de l'immunothérapie, et peut même être à l'origine d'effets secondaires nécessitant une hospitalisa-

tion (déséquilibre glycémique majeur ou insuffisance corticotrope aiguë suite à la décroissance rapide de cette corticothérapie) [31]. Le traitement par glucocorticoïdes à forte dose, en phase aiguë, des hypophysites post immunothérapie n'est donc pas recommandé de façon systématique. En revanche, il peut être proposé chez les patients présentant des céphalées majeures, des troubles visuels ou d'autres effets secondaires auto-immuns justifiant un tel traitement [3, 31, 32].

R5 : en cas d'hypophysite avérée, nous ne recommandons pas l'utilisation systématique de glucocorticoïdes de synthèse à fortes doses. Ce traitement peut être proposé à visée symptomatique en cas de céphalées majeures ne cédant pas aux antalgiques usuels et/ou de troubles visuels.

En cas de déficit corticotrope aigu, il faudra instaurer en urgence un traitement par hydrocortisone, (100 mg IV, IM ou SC puis 100 mg IV /24h en perfusion continue) avec une hydratation par du sérum physiologique en cas de déshydratation, hypotension et/ou troubles digestifs. Après correction des troubles cliniques et hydroélectriques, un traitement par 60 mg d'hydrocortisone *per os* en 3 prises sera initié, avec diminution progressive des doses jusqu'à 15 à 20 mg /jour à adapter à la clinique, la biologie et aux besoins du patient (situation d'hospitalisation, stress, fatigue...) [33]. Les cas de récupération de l'axe corticotrope étant exceptionnels, une éducation du patient et de l'oncologue concernant l'adaptation de la posologie d'hydrocortisone et l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone en cas d'urgence ou d'événement intercurrent est nécessaire [1, 3, 25, 32, 34, 35].

R6 : en cas de suspicion d'insuffisance corticotrope aiguë chez un patient traité par immunothérapie le dosage de cortisol plasmatique est réalisé en urgence quelle que soit l'heure et il est recommandé d'injecter 100 mg

d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intra-veineuse, intra-musculaire ou sous cutanée, puis d'instaurer une perfusion continue sur 24h de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone (comme pour une insuffisance corticotrope aiguë non liée à l'immunothérapie), sans attendre les résultats des dosages de cortisol et d'ACTH. Dès l'amélioration de la symptomatologie clinique et de la biologie, un relais par hydrocortisone per os sera réalisé à la dose de 60 mg par 24 heures répartie en 3 prises, à diminuer ensuite progressivement jusqu'à dose substitutive.

R7 : en cas de déficit corticotrope chronique chez un patient traité par immunothérapie, la dose quotidienne d'hydrocortisone sera de 15 à 20 mg/jour (répartie en 2 à 3 prises par jour), à adapter en fonction des paramètres cliniques. Le patient doit être suivi par un endocrinologue pour l'éducation thérapeutique. Les modalités d'adaptation de l'hydrocortisone en cas d'évènement médical aigu doivent également être expliquées à l'oncologue référent du patient.

En cas de déficit thyroïdienne et gonadotrope, l'instauration d'un traitement est moins urgente, la récupération des axes thyroïdienne et gonadotrope étant habituelle, dans les mois suivant une hypophysite secondaire à l'Ipilimumab [1, 2, 4, 6]. En cas de déficit thyroïdienne, une surveillance biologique sera mise en place et un traitement sera envisagé en cas d'aggravation ou de déficit persistant à 1 mois du diagnostic [2, 6]. L'instauration d'un traitement par lévothyroxine (1 à 1,6 µg/kg à discuter en fonction des comorbidités) peut également être discutée d'emblée en cas de déficit profond symptomatique. Pour le déficit gonadotrope, le traitement oestroprogestatif chez la femme de moins de 50 ans ou le

traitement androgénique chez l'homme (en l'absence de contre-indication) sera évalué en fonction de l'évolution du déficit après 3 mois. Les rares cas de diabète insipide seront systématiquement et immédiatement traités. Enfin, en cas de déficit somatotrope, il ne sera pas envisagé de traitement dans le contexte de pathologie tumorale concomitante.

R8 :

- en cas de déficit thyroïdienne, l'instauration d'un traitement par lévothyroxine sera discutée au cas par cas, en fonction de la profondeur du déficit, de la tolérance clinique, et/ou de l'évolution clinique et biologique (T4 libre) évalués lors du cycle suivant,
- en cas de déficit gonadotrope, la substitution par oestroprogestatifs chez la femme de moins de 50 ans ou par androgènes chez l'homme sera discutée en fonction de l'évolution du déficit gonadotrope les 3 premiers mois de surveillance en l'absence de contre-indication oncologique,
- le traitement d'un diabète insipide avéré est systématique,
- dans ce contexte oncologique, il ne sera pas réalisé de substitution d'un déficit somatotrope (cf R2).

En cas d'hypophysite, l'immunothérapie peut être poursuivie, après prise en charge adaptée des déficits hormonaux [3, 5, 9, 15, 32]. L'interruption de l'immunothérapie n'a aucun effet sur l'histoire naturelle de l'hypophysite [2]. On ne dispose pas de données dans la littérature sur le sur-risque d'hypophysite que pourrait représenter une pathologie hypophysaire antérieure à l'initiation d'une immunothérapie : chez ces patients, une surveillance rapprochée de l'équilibre hormonal obtenu antérieurement sera nécessaire, et pourra conduire à une réadaptation de la posologie des traitements substitutifs.

R9 : l'hypophysite ne constitue pas une contre-indication à la poursuite de l'immunothérapie. Elle peut être décalée lors de la phase aiguë d'une hypophysite symptomatique. L'existence d'une hypophysite secondaire à une première molécule d'immunothérapie (anti-CTLA4 ou anti-PD-1 ou anti-PD-L1) ne contre-indique pas l'utilisation d'une nouvelle molécule d'immunothérapie. L'existence d'un antécédent de pathologie hypophysaire ne contre-indique pas le traitement par immunothérapie. Une adaptation du traitement substitutif peut être nécessaire.

Surveillance

Avant le début du traitement par immunothérapie

R10 : nous recommandons la réalisation systématique d'un ionogramme sanguin, d'un dosage de la cortisolémie à 8h (en l'absence de traitement par glucocorticoïdes de synthèse), de TSH et T4L, LH, FSH et testostérone totale chez l'homme, LH, FSH et oestradiol chez la femme non ménopausée, sans contraception orale, en cas de troubles menstruels, FSH chez la femme ménopausée avant la 1^{re} injection d'immunothérapie. Nous ne recommandons pas la réalisation d'une IRM hypophysaire avant de débuter une immunothérapie.

Sous immunothérapie

Compte-tenu de la fréquence de l'hypophysite au cours des traitements par immunothérapie, il est recommandé de dépister de façon systématique l'insuffisance corticotrope, thyroïdienne, et gonadotrope. Les signes cliniques d'hypophysite ne sont pas spécifiques et peuvent être secondaires à la pathologie tumorale. Une exploration biologique systématique est donc souhaitable. L'interrogatoire à la recherche d'un syndrome polyuro-polydipsique est suffisant pour le dépistage du diabète insipide, l'atteinte post hypophysaire étant rare dans

l'hypophysite induite par les immunothérapies [36]. La revue de la littérature détaillée dans le paragraphe Épidémiologie (cf supra) permet de conclure que la plupart des hypophysites surviennent dans les 6 premiers mois. L'IRM hypophysaire est réalisée uniquement en cas de déficit hypophysaire. L'altération du champ visuel et la baisse de l'acuité visuelle sont exceptionnelles [14]. Ainsi, un bilan visuel n'est pas recommandé en l'absence de signes cliniques visuels ou en l'absence de compression chiasmatique à l'IRM.

R11 : nous recommandons sous immunothérapie la réalisation d'un ionogramme et d'une surveillance clinique et hormonale (cortisol 8h en l'absence de traitement par glucocorticoïdes de synthèse, TSH, T4L, testostérone totale chez l'homme, troubles menstruels chez la femme non ménopausée) à chaque cure pendant les 6 premiers mois. Si le patient est asymptomatique et que le bilan hormonal est normal, la surveillance sera espacée tous les 2 mois pendant 6 mois, puis réalisée en cas de symptômes évocateurs après 12 mois. Nous ne recommandons pas la réalisation d'une IRM hypophysaire systématique au cours du suivi.

Après survenue d'une hypophysite

La récupération des déficits hypophysaires est variable ; inversement de nouveaux déficits peuvent apparaître secondairement. Min et al. ont rapporté qu'au terme du suivi de leur cohorte (moyenne 33 mois), la natrémie se normalise dans 92% des cas [2]. Il persiste un déficit corticotrope dans 86 à 100% des cas, alors que seuls 13 à 36% des patients conservent un déficit thyroïdienne et 13 à 53% un déficit gonadotrope [2, 6]. La récupération des déficits corticotrope et gonadotrope survient entre 10 et 15 semaines [2]. En cas d'hypertrophie de l'hypophyse, celle-ci régresse dans 73% des cas [2]. Au vu du principal diagnostic différentiel représenté par la métastase hypophysaire, une nouvelle IRM doit être effectuée 3 mois après le diagnostic : l'ab-

sence d'augmentation de taille de la lésion hypophysaire permettra d'infirmier le diagnostic de métastase.

R12 : chez les patients ayant présenté une hypophysite, nous suggérons un suivi clinique et hormonal (bilan anté-hypophysaire à la recherche de nouveaux déficits et adaptation des traitements) à chaque cure pendant 6 mois, puis lors d'une consultation spécialisée tous les 3 mois pendant 6 mois, puis 2 fois par an. Compte tenu de la possibilité d'une récupération fonctionnelle des axes hormonaux, il peut être discuté en fonction de l'état clinique du patient d'effectuer des sevrages des traitements substitutifs à visée gonadotrope ou thyroïdienne sous surveillance spécialisée. Nous recommandons de renouveler l'IRM hypophysaire une fois à 3 mois pour éliminer le diagnostic différentiel de métastase hypophysaire et évaluer l'évolution de l'inflammation hypophysaire.

Remerciements : le texte a été relu et commenté par le Pr Delemer, le Pr Desaillood, le Pr Maiter et le Pr Raverot, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.

C. Briet, F. Albarel, E. Kuhn, E. Merlen, P. Chanson, C. Cortet
Frederique.albarel@ap-hm.fr

RÉFÉRENCES

1. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4078-85.
2. Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol* 2018; 178:175-82.
3. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:195-204.
4. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:T331-47.
5. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic

high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2015; 21:749-55.

6. Torino F, Barnabei A, Paragiola RM, et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:R153-164.
7. 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; 13:29-38.
8. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-97.
9. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:331-39.
10. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:7-18.
11. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:2517-26.
12. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013; 24:75-83.
13. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:459-65.
14. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014; 6:230ra45.
15. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016; 19:82-92.
16. Mei Y, Bi WL, Greenwald NF, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget* 2016; 7:76565-76.
17. Wang P-F, Wang T-J, Yang Y-K, et al. The expression profile of PD-L1 and CD8+ lymphocyte in pituitary adenomas indicating for immunotherapy. *J Neurooncol* 2018; 139:89-95.
18. Laurent S, Queirolo P, Boero S, S et al. The engagement of CTLA-4 on primary melanoma cell lines induces antibody-dependent cellular cytotoxicity and TNF- α production. *J Transl Med* 2013; 11:108.
19. Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, et al. Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:6140-45.
20. Garred P, Michaelsen TE, Aase A. The IgG subclass pattern of complement activation depends on epitope density and antibody and complement concentration. *Scand J Immunol* 1989; 30:379-82.
21. Bruhns P, Iannascoli B, England P, et al. Specificity and affinity of human Fc γ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood* 2009; 113:3716-25.
22. Carmichael JD. Update on the diagnosis and

management of hypophysitis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19:314-21.

23. Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, et al. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev* 2008;7:631-37.

24. Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. *Autoimmun Rev* 2014;13:412-16.

25. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.

26. De Sousa SMC, Sheriff N, Tran CH, et al. Fall in thyroid stimulating hormone (TSH) may be an early marker of ipilimumab-induced hypophysitis. *Pituitary* 2018; 21:274-82.

27. Nallapaneni NN, Mourya R, Bhatt VR, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis and uveitis in a patient with metastatic melanoma and a history of ipilimumab-induced skin rash. *J Natl Compr Canc*

Netw 2014; 12:1077-81.

28. Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:365-69.

29. Gunawan F, George E, Roberts A. Combination immune checkpoint inhibitor therapy nivolumab and ipilimumab associated with multiple endocrinopathies. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018; 2018. pii: 17-0146.

30. Lupu J, Pages C, Laly P, et al. Transient pituitary ACTH-dependent Cushing syndrome caused by an immune checkpoint inhibitor combination. *Melanoma Res* 2017;27:649-52.

31. Lammert A, Schneider HJ, Bergmann T, et al. Hypophysitis caused by ipilimumab in cancer patients: hormone replacement or immunosuppressive therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121:581-87.

32. 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.

33. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79:1-22.

34. 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; 13:6681-88.

35. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:371-81.

36. Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist* 2016;21:1230-40.