

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

Avis d'experts sur les complications métaboliques des immunothérapies*

Sarra Smati¹, Perrine Buffier², Benjamin Bouillet², Françoise Archambeaud³, Bruno Verges², Bertrand Cariou¹

¹ L'institut du thorax, Département d'endocrinologie, CHU Nantes

² CHU Dijon, Hôpital François Mitterrand, Service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques

³ Service de Médecine Interne B – Endocrinologie, Limoges

Mots clés : acido-cétose, diabète, immunothérapie, complications métaboliques

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Aug 1. pii: S0003-4266(18)31205-8. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.011. [Epub ahead of print]

Résumé

Les immunothérapies provoquent souvent des effets indésirables touchant surtout la peau, le tractus digestif et le système endocrinien. Les effets endocriniens les plus fréquents concernent l'hypophyse et la thyroïde. Des cas de diabètes insulino-requérants auto-immuns ou non (type 1 ou type 1B) ont été rapportés avec les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 utilisés seuls ou en association avec les anti-CTLA4. Ces diabètes sont associés systématiquement à une insulino-pénie brutale conduisant fréquemment à des acidocétoses voire à des diabètes fulminants, imposant une insulinothérapie d'emblée. Cet effet indésirable n'a pas été rapporté jusqu'à présent avec les anti-CTLA4 utilisés en monothérapie.

Épidémiologie

L'hyperglycémie n'est pas signalée comme possible effet secondaire des anti-PD-L1 dans la plupart des essais de phases de II [1, 2]. Quelques essais cliniques décrivent des cas sporadiques [3–6]. On retrouve dans la littérature principalement des cas isolés rapportés ou des séries de quelques patients décrivant la survenue de diabète chez des patients traités par immunothérapie.

Une étude rétrospective allemande a permis de regrouper 496 patients atteints de mélanomes provenant de 15 centres de soins (Allemands et Suisses) traités par nivolumab ou pembrolizumab (anti PD-1) [7]. Parmi eux, 4 patients (0,8%) ont développé un diabète. Un homme et 2 femmes étaient traités par nivolumab (délai de survenue du diabète respectivement 3 à 6 semaines après le début du traitement) et une femme était traitée par pembrolizumab (diagnostique de diabète 3 semaines après le début du

traitement). Le diagnostic était de survenue brutale avec comme symptômes inauguraux la soif, les vomissements, l'acidocétose avec des taux de glycémie élevés. Pour les 4 patients, il n'y a pas eu de rémission du diabète à l'arrêt de la molécule et ils ont été traités par une insulinothérapie en multi-injections de type basal-bolus.

Une équipe australienne a rapporté une série de 177 patients traités par anti PD-1 ou PD-L1. Parmi eux, un seul patient (homme de 58 ans traité par ipilimumab et pembrolizumab) a développé une acidocétose diabétique 9 semaines après le début du traitement, mais sans anticorps anti GAD, ni IA-2 ni ICA, et avec une HbA1c peu élevée à 6,8% ce qui correspond aux critères du diabète fulminant [8, 9]. L'incidence était donc estimée à 0,6% dans cette population [10]. La revue de Byun et al. regroupe plusieurs essais cliniques dans lesquels l'incidence globale du diabète est estimée à 0,4%, soit 3 patients sur 766 [5]. La même

estimation est rapportée dans la revue de Sznol et al [11]. Enfin, dans une étude récente portant sur 2960 patients traités par immunothérapie, l'incidence du diabète était de 0,9% [12].

Physiopathologie

Les données expérimentales concernant les mécanismes moléculaires des diabètes survenant sous inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et/ou anti-CTLA4 demeurent très fragmentaires. Des études démontrent que PD-L1 est exprimé dans les îlots pancréatiques et que l'interaction PD-1/PD-L1 semble jouer un rôle dans la protection contre le diabète auto-immun, en inhibant l'activation des lymphocytes T auto-réactifs [13].

Les preuves de l'implication des inhibiteurs de PD-1 dans la survenue du diabète auto-immun ont été apportées avec les modèles de souris NOD (*non obese diabetic*), modèle murin fréquemment utilisé pour

l'étude des diabètes auto-immuns [14]. En effet, la souris NOD développe une insulite dès 4-5 semaines d'âge, puis une destruction sélective des cellules β et un diabète à partir de 12 semaines d'âge. L'incidence du diabète est de 60 à 80 % chez les femelles et 20 à 30 % chez les mâles à 40 semaines d'âge [15]. Dans le contexte du diabète auto-immun, la molécule PD-1 et son ligand PD-L1 jouent un rôle important dans la régulation de l'activation des lymphocytes T et dans la tolérance périphérique. La physiopathologie précise est encore mal connue, CTLA4 atténue l'activation des cellules T de manière précoce dans la réponse immune [16], tandis que PD-1 inhibe les cellules T à des stades plus tardifs de la réponse immune dans les tissus périphériques [17,18]. De façon intéressante, l'injection d'anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1 a précipité l'apparition du diabète chez la souris NOD, qui est survenu en moyenne quelques jours seulement après l'injection de l'anticorps (à 10 semaines d'âge, respectivement 82,4 % et 76,5 % des femelles NOD ont développé un diabète 6 jours après l'injection d'anticorps anti PD-L1 et anti PD-1 versus 20 % chez les souris NOD contrôles) [14]. Dans cette même étude, aucune souris n'a développé de diabète après l'administration d'anticorps anti CTLA4. Les mêmes résultats ont été obtenus chez les mâles quel que soit l'anticorps (PD-1, PD-L1 ou CTLA4) injecté. L'analyse histologique des pancréas de ces souris a mis en évidence une insulite destructive massive chez les souris NOD traitées par anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1, alors que les souris NOD contrôles du même âge n'avaient qu'une inflammation minime des îlots pancréatiques. Il n'a pas été montré de lien entre l'apparition d'un diabète et la présence d'auto anticorps anti-insuline.

Enfin, l'hypothèse d'un rôle potentiel d'un microbiote intestinal prédisposant aux effets indésirables auto-immuns est également évoquée comme facteur de risque. Des données précliniques et cliniques préliminaires suggèrent une association entre certaines espèces bactériennes intestinales et le niveau d'efficacité des immunothérapies [19,20]. Deux études rétrospectives suggèrent que les patients

avec une prédominance de *Bacteroidetes phylum* ont un risque diminué de colite induite par l'ipilimumab [21,22]. La physiopathologie n'est pas encore connue, de même, il n'y a pas encore d'études manipulant le microbiote intestinal (régime alimentaire, probiotiques, antibiotiques) afin d'évaluer le retentissement sur l'efficacité et la tolérance des immunothérapies. Des études complémentaires sont nécessaires pour valider le rôle potentiel du microbiote dans la physiopathologie du diabète induit par les immunothérapies.

Présentation clinique

Les symptômes classiques d'insulinopénie, caractéristiques du diabète de type 1, (DT1) sont retrouvés, tels que la polyurie, la polydipsie ou l'asthénie [11]. Le diagnostic est confirmé biologiquement par la présence d'une hyperglycémie franche. Dans les formes les plus sévères qui sont majoritaires, le tableau clinique est associé à une acidocétose. Les anticorps dirigés contre les cellules β pancréatiques ne sont pas toujours retrouvés lors du diagnostic. La fonction exocrine du pancréas n'a pas été systématiquement explorée mais il a été récemment rapporté un cas de diabète induit par nivolumab (anti-PD-1) avec à la fois un déficit bi-hormonal (insuline et glucagon) : une insuffisance pancréatique exocrine (baisse asymptomatique de l'élastase fécale) [23].

Parmi les 33 cas rapportés dans la littérature [23-47] on retrouve 14 femmes et 19 hommes atteints de diabète auto-immun après traitement par anticorps anti PD-1/PD-L1. Vingt et un patients (64 %) ont présenté une acidocétose inaugurale et 4 ont présenté une hyperglycémie associée à une hypercétonémie sans acidose. Le diabète était diagnostiqué après un délai médian de 20 semaines après le début du traitement par inhibiteurs de PD-1 ou anti PD-L1 (les cas les plus tardifs sont survenus après 54 mois de traitement) [12]. Les anticorps étaient présents chez 18 patients (55 %) et parmi eux les anticorps anti GAD étaient toujours retrouvés. Parmi les 33 cas, 3 patients avaient un antécédent de diabète pré-existant au traitement par immunothé-

rapie. Deux patients qui avaient un diabète de type 2 préalablement au traitement [26, 42] ont développé une acidocétose associée à la présence d'anticorps anti GAD, le troisième a eu une aggravation de son diabète liée à une pancréatopathie sans acidocétose ni anticorps [39]. Dans l'étude récente rapportant 27 cas de diabète, l'âge médian au diagnostic était de 66 ans, l'acidocétose était rapportée dans 57 % des cas, 42 % des patients présentaient des signes de pancréatite autour de la période du diagnostic. La glycémie moyenne était de 6,53 g/L, l'HbA1c moyenne de 7,95 % et le peptide C était très bas [12].

En pratique pour le diagnostic, nous recommandons la mesure de la glycémie à jeun au moment des premières consultations de suivi oncologique (les 3 premiers mois), de la cétonémie (ou cétonurie) si la glycémie est élevée (> 2,50 g/L). En cas de décompensation cétosique, le patient doit être hospitalisé pour la recherche d'une acidocétose et/ou de troubles hydroélectrolytiques. La mesure de l'HbA1c doit être réalisée en cas de glycémie pathologique. Les anticorps anti-GAD doivent être recherchés en première intention, en cas d'absence, les anticorps anti IA2, anti-insuline et ZnT8 pourront être recherchés. La lipasémie pourra être dosée devant une suspicion de diabète fulminant (acidocétose avec HbA1c normale ou peu élevée). L'imagerie pancréatique n'est pas indiquée en systématique.

R1 : chez un patient traité par une molécule anti-PD-1 ou PD-L1, la survenue d'un syndrome polyuro-polydipsique, d'un amaigrissement, ou de signes cliniques évoquant une acidocétose doit conduire à la réalisation immédiate d'une glycémie. La mesure de l'HbA1c doit être réalisée en cas de glycémie pathologique. Les anticorps anti-GAD doivent être recherchés en première intention pour établir l'origine auto-immune du diabète. En cas d'absence d'anticorps anti-GAD, les autres anticorps (anti-IA2, anti-ZnT8) pourront être recherchés.

La lipasémie sera dosée en cas d'une présentation clinique de diabète fulminant. L'imagerie pancréatique n'est pas indiquée en systématique.

Traitement

Tous les patients dont les cas ont été décrits ont été traités par insulinothérapie en multi-injections. L'insulinothérapie sera débutée dans un service spécialisé d'Endocrino-Diabétologie pour l'adaptation des doses d'insuline et la mise en route d'une éducation thérapeutique. Un suivi diabétologique régulier en consultation est recommandé par la suite, avec un objectif d'HbA1c dans un 1^{er} temps inférieur à 8,0%. Un homme de 60 ans, traité par pembrolizumab pour un mélanome et ayant déclaré un diabète sur le mode acidocétosique 5 semaines après le début du traitement a été traité par corticothérapie sans effet bénéfique sur son diabète [30]. La corticothérapie n'est pas indiquée. L'immunothérapie sera poursuivie en parallèle de la mise en route de l'insulinothérapie et de la prise en charge du diabète, sauf en cas de situation sévère pour laquelle l'immunothérapie pourra être décalée de quelques jours.

R2 : compte tenu de la présentation parfois fulminante du diabète induit par les molécules anti-PD-1 ou PD-L1 et l'insulinopénie majeure, nous recommandons l'instauration en urgence d'une insulinothérapie en multi-injections en 1^{re} ligne de traitement, avec une prise en charge et une éducation dans un service spécialisé ou avec le recours d'une équipe mobile de diabétologie. L'objectif d'HbA1c est < 8,0%. Il n'existe pas d'autre traitement du diabète induit par l'immunothérapie.

R3 : la survenue d'un diabète lors d'un traitement par immunothérapie anti PD-1 ou PD-L1 ne contre-indique pas la poursuite de l'immunothérapie. En cas de situation sévère, l'immunothérapie pourra être décalée de quelques jours.

Surveillance

Surveillance avant traitement

Un dosage de glycémie et d'HbA1c doivent être réalisés avant le début du traitement par anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1 pour rechercher une hyperglycémie préexistante.

R4 : nous recommandons la réalisation d'une glycémie à jeun et d'une HbA1c systématiquement avant toute instauration d'une immunothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1, dans le but de rechercher un diabète préexistant (défini par une glycémie à jeun > 1,26 g/L, et/ou une glycémie > 2 g/L à tout moment de la journée chez un patient polyurique, et/ou une HbA1c \geq 6,5%).

Compte tenu du caractère souvent très brutal du diagnostic (« fulminant-like »), il est important d'éduquer le patient à la reconnaissance des symptômes annonciateurs du diabète (polyuro-polydipsie, vomissements, douleurs abdominales).

R5 : nous recommandons l'éducation de tout patient devant bénéficier d'un traitement par immunothérapie anti-PD-1 ou PD-L1 aux signes annonciateurs de diabète (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement) ou d'acidocétose (vomissements, troubles digestifs).

Pendant le traitement

La surveillance régulière de la glycémie lors des consultations oncologiques est recommandée, même si elle ne permettra pas systématiquement de diagnostiquer ou de prédire la survenue d'un diabète dans l'intervalle, compte tenu de la rapidité d'installation du tableau. En revanche, le diagnostic doit être évoqué au moindre signe clinique évocateur et une glycémie réalisée en urgence.

R6 : nous recommandons la réalisation d'une glycémie à jeun lors de chaque

cure les 3 premiers mois, puis tous les 6 mois ou en urgence en cas d'apparition de signe clinique chez les patients traités par immunothérapie anti-PD-1 ou PD-L1.

Il y a peu de données dans la littérature concernant les patients diabétiques avant le début de l'immunothérapie. Néanmoins, nous recommandons un renforcement des surveillances des glycémies capillaires dès l'introduction de l'immunothérapie.

R7 : en cas de diabète pré-existant au traitement par anti-PD-1/PD-L1, une auto-surveillance glycémique pourra être proposée ou renforcée si elle était déjà pratiquée.

En cas d'arrêt de l'immunothérapie

Il n'y a actuellement aucun cas décrit de rémission du diabète à l'arrêt de l'immunothérapie.

R8 : en raison du caractère définitif du diabète induit, nous recommandons la poursuite du traitement et de la surveillance à l'arrêt de l'immunothérapie.

Facteurs prédictifs

Les facteurs de risque de survenue de diabète ne sont pas encore connus. Sur une étude incluant 453 patients traités par ipilimumab pour un mélanome, il n'a pas été retrouvé d'association entre un génotype particulier (locus HLA du complexe majeur d'histocompatibilité) et le risque d'effet indésirable auto-immun [48]. Des études plus larges d'association génomique sont nécessaires pour mieux déterminer la relation entre les facteurs génétiques et la survenue d'effets indésirables d'origine auto-immune [49]. Dans la plupart des cas décrits, les patients pour lesquels la glycémie a pu être évaluée avant le début du traitement étaient euglycémiques. La présence d'une autre atteinte auto-immune n'est pas prédictive

de l'apparition du diabète.

La survenue d'un diabète n'a pas été rapportée jusqu'à présent avec les anti-CTLA4 utilisés en monothérapie [50].

R9 : nous ne recommandons pas de surveillance glycémique chez les patients traités par anti-CTLA4 sans association à un anti-PD-1/PD-L1.

Impact sur le pronostic de la maladie

Aucune étude ne traite de façon spécifique la question du pronostic de la maladie cancéreuse lors de la survenue d'un diabète auto-immun secondaire à une immunothérapie.

Remerciements : le texte a été relu et commenté par le Pr Larger, le Pr Thivolet et le Pr Valero, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.

S. Smati, P. Buffier, B. Bouillet, F. Archambeaud, B. Verges, B. Cariou
sarra_smati@hotmail.com

RÉFÉRENCES

- Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:257-65.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909-1920.
- Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA* 2016; 315:1600.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32.
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girontra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.
- Robert C, Long G V, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-330.
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60:190-209.
- Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:36-45.
- Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* 2014; 5:115-18.
- Scott ES, Long G V, 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.
- Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017; 58:70-76.
- Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes* 2018; 67:1471-1480.
- Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med* 2006; 203:883-895.
- Ansari MJI, Salama AD, Chitnis T, et al. The Programmed Death-1 (PD-1) Pathway Regulates Autoimmune Diabetes in Nonobese Diabetic (NOD) Mice. *J Exp Med* 2003; 198:63-69.
- Briet C. Déviation de l'auto-immunité chez la souris NOD invalidée pour la voie ICOS/ICOSL. October 2012. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00849968/>.
- Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *J Exp Med* 1996; 183:2533-40.
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Erratum: Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8:793-800.
- Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *Longo DL, ed. N Engl J Med* 2016; 375:1767-78.
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350:1084-1089.
- Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350:1079-1084.
- Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28:1368-79.
- Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7:10391.
- Marchand L, Thivolet A, Saintigny P, et al. Anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies and the pancreas: A diabetic storm ahead? *Diabetes Care* 2018; 41:638-639.
- Way J, Drakaki A, Drexler A, Freeby M. Anti-PD-L1 therapy and the onset of diabetes mellitus with positive pancreatic autoantibodies. *BMJ Case Rep* 2017; 2017:bcr-2017-220415.
- Araújo M, Ligeiro D, Costa L, et al. A case of fulminant Type 1 diabetes following anti-PD1 immunotherapy in a genetically susceptible patient. *Immunotherapy* 2017; 9:531-35.
- Alzenaidi AA, Dendy J, Rejjal L. Autoimmune Diabetes Presented with Diabetic Ketoacidosis Induced by Immunotherapy in an Adult with Melanoma. *J La State Med Soc* 2017; 169(2):49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28414668>.
- Gauci M-L, Laly P, Vidal-Trean T, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor—retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66:1399-1410.
- Hansen E, Sahasrabudhe D, Sievert L. A case report of insulin-dependent diabetes as immune-related toxicity of pembrolizumab: presentation, management and outcome. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65:765-767.
- Munakata W, Ohashi K, Yamauchi N, Tobinai K. Fulminant type 1 diabetes mellitus associated with nivolumab in a patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 2017; 105:383-386.
- Teramoto Y, Nakamura Y, Asami Y, et al. Case of type 1 diabetes associated with less-dose nivolumab therapy in a melanoma patient. *J Dermatol* 2017; 44:605-606.
- Aleksova J, Lau PKH, Soldatos G, McArthur G. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:bcr2016217454.
- Lowe JR, Perry DJ, Salama AKS, et al. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4:89.
- Usui Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Association of Serum Anti-GAD Antibody and HLA Haplotypes with Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12:e41-e43.
- Chae YK, Chiec L, Mohindra N, et al. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66:25-32.
- Hickmott L, De La Peña H, Turner H, et al. Anti-PD-L1 atezolizumab-Induced Autoimmune Diabetes: a Case Report and Review of the Literature. *Target Oncol* 2017; 12:235-41.
- Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes Mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Reports in Oncol* 2017; 10:897-909.
- Changizadeh PN, Mukkamalla SKR, Armenio VA. Combined checkpoint inhibitor therapy causing diabetic ketoacidosis in metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2017; 5:97.
- Kumagai R, Muramatsu A, Nakajima R, et al. Acute-onset type 1 diabetes mellitus caused by nivolumab in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Diabetes Investig* 2017; 8:798-99.
- Matsumura K, Nagasawa K, Oshima Y, et al. Aggravation of diabetes, and incompletely deficient insulin secretion in a case with type 1 diabetes-resistant human leukocyte antigen DRB1*15:02 treated with nivolumab. *J Diabetes Investig* 2018; 9:438-41.
- Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother cancer* 2017; 5:40.
- Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64:765-67.
- Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation

- of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015; 38:e55-57.
43. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, et al. Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:e137-8.
44. Gaudy C, Clévy C, Monestier S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):e182-e183. doi:10.2337/dc15-1331
45. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig* 2016; 7:915-918.
46. Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Y. Nivolumab, an Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody, Induces Fulminant Type 1 Diabetes. *Tohoku J Exp Med* 2016; 239:155-58.
47. Li L, Masood A, Bari S, Yavuz S, Grosbach AB. Autoimmune Diabetes and Thyroiditis Complicating Treatment with Nivolumab. *Case Rep Oncol* 2017;10:230-34.
48. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun*. 2010;10:9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20957980>.
49. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2018; 378:158-68.
50. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24:T331-47.
-