

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

Avis d'experts sur les complications surrénaliennes de l'immunothérapie*

Magali Haissaguerre¹, Ségolène Hescot², Jérôme Bertherat³, Olivier Chabre⁴

¹ CHU de Bordeaux - Hôpital du Haut Lévêque, Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Maladies Métaboliques, Pessac

² Institut Curie, Oncologie Endocrinienne, Saint-Cloud

³ Service d'Endocrinologie et maladies métaboliques, Hôpital Cochin

⁴ CHU de Grenoble - Hôpital Albert Michallon, Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Mots clés: immunothérapie, CTLA4, PD-1, PD-L1, insuffisance surrénale, hydrocortisone

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31180-6. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.002. [Epub ahead of print]

Résumé

L'insuffisance surrénalienne primaire secondaire à un traitement par immunothérapie est rare et ne justifie pas un dépistage systématique pendant le traitement. Elle doit être évoquée devant un tableau clinique et biologique typique, mais aussi devant un tableau fruste avec altération de l'état général et/ou hyponatrémie. Le diagnostic est posé devant une cortisolémie basse, prélevée à toute heure en situation d'urgence ou à 8 h en situation non urgente, associée à un dosage de l'ACTH élevé pour éliminer une origine hypophysaire. Dans un second temps, le dosage des anticorps anti-21 hydroxylase peut être demandé et un déficit en minéralocorticoïdes doit être recherché. Une imagerie est recommandée sans urgence à la recherche d'une «surréalite», d'une atrophie surrénalienne, et pour éliminer un diagnostic différentiel (métastases surrénaliennes). Le traitement de l'insuffisance surrénalienne primaire secondaire à l'immunothérapie est une urgence médicale et nécessite une supplémentation par hydrocortisone adaptée au contexte clinique et biologique. La prise en charge par un endocrinologue est indispensable pour adapter la substitution en hydrocortisone et en fludrocortisone ainsi que pour éduquer le patient et l'oncologue référent aux adaptations de dose. Les données actuelles suggèrent que le traitement de cette insuffisance surrénalienne primaire doit être poursuivi à vie, y compris après l'arrêt de l'immunothérapie. Ce texte ne détaille pas l'insuffisance surrénalienne secondaire, qui est abordée dans l'article sur les complications hypophysaires.

Épidémiologie

Parmi les nombreux effets secondaires endocriniens des immunothérapies, l'insuffisance surrénalienne primaire (ISP) ne paraît pas fréquente. Les séries oncologiques décrivent moins de 1 % d'ISP en cas de monothérapie et 4 à 8 % en cas d'association d'immunothérapie [1–3]. Cependant, l'étiologie primaire ou secondaire de l'insuffisance surrénalienne n'est pas précisée, nécessitant d'interpréter ces chiffres avec précaution. A ce jour, il existe seulement 6 cas suffisamment documentés sur le plan hormonal pour affirmer l'existence d'ISP, par opposition aux insuffisances corticotropes qui sont plus fréquemment décrites. On ne peut exclure que des insuffisances corticotropes

secondaires à des hypophysites ou à la prise de corticoïdes soient considérées à tort comme des insuffisances surrénaliennes primaires et reportées comme telles dans les essais publiés en cancérologie (Tableau 1) [4–15]. Le dosage systématique de l'ACTH par les oncologues pourrait permettre de mieux évaluer les fréquences relatives de l'insuffisance surrénalienne primaire ou corticotrope (détaillée dans l'article sur les effets secondaires hypophysaires de l'immunothérapie) secondaires à l'immunothérapie.

Dans les séries oncologiques, la fréquence rapportée de l'ISP ne paraît pas différente entre les diverses molécules utilisées au vu du petit nombre de patients concernés. Le nombre plus important de «cas» décrits en

cas de traitement par anti-CTLA4 comme l'ipilimumab [16] (par rapport aux anti-PD1 comme le pembrolizumab ou le nivolumab [16] pourrait être lié au nombre plus important de publications concernant l'ipilimumab par rapport aux autres molécules immunomodulatrices. La prévalence de l'ISP ne paraît pas significativement différente selon le type de cancer: les 6 observations publiées concernent majoritairement des patients traités pour un mélanome, ce qui peut s'expliquer par la prédominance de publications sur les immunothérapies pour ce primitif en comparaison aux autres cancers. Enfin, un effet dose-dépendant peut être suspecté d'après les données publiées puisque des ISP sont décrites pour l'utilisation de doses d'ipilimumab > 5 mg/kg [5] ou

Tableau 1. Principaux essais cliniques répertoriant des cas d'insuffisance surrénalienne.

	Type d'essai	Molécule(s) Dose	Tumeur primitive	Nb de cas (%)	Précisions	Hypophysite, Hyponatrémie
Yang, 2007 [4]	Phase I	Ipilimumab 3 mg/kg	mRCC	1/61 (1,6)	Métastase sur surrénale unique	2 hypophysites dont 1 avec ACTH élevée
Weber, 2008 [5]	Phase I/II	Ipilimumab 20 mg/kg x 1 ou 5 mg/kg x 4 ou 10 mg/kg x 4	Mélanome	1/88 (1)	NR	NR
Hersh, 2009 [6]	Phase II	Ipilimumab 3 mg/kg x 4	Mélanome	1/74 (1,3)	1 grade 2	NR
Hodi, 2010 [7]	Phase III	Ipilimumab 3 mg/kg x 4	Mélanome	5/511 (1)	3 grades 1-2, 2 grades 3	4 hypophysites, 6 hypopituitarismes
Madan, 2012 [8]	Phase I	Ipilimumab 5 ou 10 mg/kg	mCRPC	3/30 (10)	1 grade 2, 2 grades 3	1 hyponatrémie
Wolchok, 2013 [9]	Phase I	Nivolumab + Ipilimumab Escalade de dose	Mélanome	3/86 (3,4)	2 grades 1-2, 1 grade 3-4	3 hypophysites
Ryder, 2014 [10]	Étude mono- centrique rétrospective	Ipilimumab Variable	Toutes tumeurs	1/256 (0,3)	Métastases surrénales bilatérales	-
Kwon, 2014 [11]	Phase III	Ipilimumab 10 mg/kg x 4	mCRPC	6/393 (2)	4 grades 1-2, 2 grades 3	NR
Postow, 2015 [12]	Phase I	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Mélanome	Ipi + nivo: 6/94 (6,4) Ipi seul: 2/46 (2,2)	5 grades 1-2/ 1 grade 3-4, 1 grade 1-2, 1 grade 3-4	10 hypophysites, 3 hypophysites
Rizvi, 2015 [13]	Phase II	Nivolumab 3 mg/kg /2W	NSCLC	1/117 (1)	1 grade 3-4, 1 arrêt	1 hyponatrémie
Herbst, 2016 [14]	Phase II/III	Pembrolizumab 2 ou 10 mg/kg /3W	NSCLC	2 mg/kg: 2/339 (1) 10mg/kg: 3/343 (1)	4 grades 1-2, 1 grade 3-5	2 hypophysites
Gulley, 2017 [15]	Phase I	Avelumab 10 mg/kg /2W	NSCLC	2/184 (1)	2 grades 1-2, 1 arrêt	1 hyponatrémie grade 3

en cas de fortes doses de pembrolizumab [6]. D'après les données publiées ce jour, les molécules qui ont déjà entraîné une insuffisance surrénalienne primaire immuno-induite prouvée sont l'ipilimumab, le pembrolizumab et le nivolumab.

Mécanismes physiopathologiques

Le mécanisme physiopathologique n'est pas connu. Des anticorps anti-surrénaux ont été détectés chez 2 patients [17,18]. Certaines publications mentionnent un aspect morphologique de «surréalite» (inflammation des surrénales) [19,20]. Le

TEP-FDG montre un hypermétabolisme uniforme des 2 surrénales [19,21]. Une atrophie surrénalienne, semblable à celle observée en cas de maladie d'Addison, a également été décrite chez une patiente [17]. Le caractère définitif de l'insuffisance surrénalienne décrit dans ces cas cliniques est compatible avec une destruction surrénalienne par un mécanisme auto-immun favorisé par l'immunothérapie. Dans les séries oncologiques rapportant des insuffisances surrénaliennes primaires, la recherche des anticorps anti-surrénaux et l'aspect morphologique des surrénales ne sont pas précisés.

Diagnostic

Diagnostic positif

Il n'y a pas de spécificité clinique aux ISP induites par l'immunothérapie. Deux situations cliniques sont décrites : un tableau aigu typique [18] ou un tableau subaigu plus progressif et plus difficile à diagnostiquer sur ce terrain avec traitement anti-cancéreux potentiellement toxique [21]. Le délai médian d'apparition paraît très variable [3] : 4,3 mois pour nivolumab ; 2,5 mois pour l'avelumab ; < 5 mois dans 4 cas rapportés (Tableau 2). L'ISP peut également survenir à distance de l'arrêt de

Tableau 2. Cas cliniques décrivant des insuffisances surrénaliennes primaires lors de l'immunothérapie.

	Bacanovic [19]	Min [20]	Trainer [21]	Paepegaey [18]	Hescot [17]
Médicament	Ipilimumab	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab
Indication	Mélanome choroïdien	Mélanome	Mélanome	Mélanome choroïdien	Carcinome cervical à cellules squameuses
Age au diagnostic	79 ans	56 ans	45 ans	55 ans	33 ans
Présentation clinique et biologique	Asymptomatique	Asthénie et céphalées (hypophysite concomitante)	Asthénie, hyponatrémie isolée	Insuffisance surrénale aiguë, hyponatrémie, insuffisance rénale aiguë	Insuffisance surrénale aiguë, hyponatrémie, insuffisance rénale aiguë
Présentation hormonale	Non précisé	ACTH bas, cortisol bas, pas de réponse du cortisol et de l'aldostérone au Synacthène®	Cortisol bas, pas de réponse du cortisol et au Synacthène®, ACTH élevé, rénine élevée, aldostérone basse	Cortisol bas, pas de réponse du cortisol et au Synacthène®, ACTH élevé, rénine élevée, aldostérone basse, anticorps anti-21 hydroxylase positifs	Cortisol bas, pas de réponse au Synacthène®, ACTH élevé, rénine élevée, aldostérone basse, anticorps anti-21 hydroxylase positifs
Délai entre l'initiation du traitement et l'effet secondaire	3 mois, 1 mois après l'arrêt du traitement	4 mois	2 mois	10 mois, 1 mois après l'arrêt du traitement	5 mois
Toxicité associée	Non précisé	Hypophysite concomitante	Non précisé	Thyroïdite préalable	Thyroïdite préalable
Évaluation RECIST concomitante	Non précisé	Non précisé	Réponse complète	Non précisé	Réponse partielle
Suivi	Non précisé	Non précisé	1 an : insuffisance surrénale persistante	Non précisé	1 an : insuffisance surrénale persistante

l'immunothérapie comme décrit pour le pembrolizumab [18]. L'association d'une insuffisance surrénalienne primaire avec une autre toxicité endocrinienne est possible puisque 2 patients présentaient également une thyroïdite [17,18] et une autre patiente une hypophysite [20]. Dans tous les cas, la prise antérieure de corticoïdes (potentiellement responsable d'une insuffisance corticotrope iatrogène pré-existante) et le facteur déclenchant éventuel doivent être recherchés.

R1 : le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire chez un patient traité par immunothérapie anti-cancéreuse doit être évoqué devant :

- un tableau clinique aigu évocateur (asthénie, perte de poids, déshydratation, hypotension, fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, crampes et douleurs musculaires),

- un tableau clinique fruste d'altération de l'état général avec hyponatrémie,
- plus rarement une hyponatrémie ou une hyperkaliémie isolée.

En cas de tableau aigu d'ISP, les signes cliniques apparaissent en quelques heures ou quelques jours et peuvent être associés à un facteur déclenchant comme une infection. Les patients peuvent présenter une asthénie, une fatigabilité inhabituelle, une anorexie, des nausées ou des vomissements, des diarrhées, parfois des douleurs abdominales généralement diffuses, une hypotension artérielle orthostatique ou inhabituelle, une tachycardie, des signes de déshydratation, une hyperthermie modérée, des douleurs diffuses (crampes). Les signes sont comparables à ceux d'une ISP non iatrogène. Parmi les signes de gravité, on retrouve l'hypotension artérielle, la tachycardie, les troubles de la conscience, les troubles neurologiques (confusion ou

agitation). Il faut prélever en urgence au minimum une cortisolémie (quelle que soit l'heure) avant de traiter rapidement le patient par hydrocortisone sans attendre les résultats [22]. Une cortisolémie > 500 nmol/L quelle que soit l'heure élimine le diagnostic a posteriori.

R2 : en situation d'urgence, en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient traité par immunothérapie nous recommandons :

- de prélever immédiatement la cortisolémie et si possible l'ACTH quelle que soit l'heure,
- puis de débiter sans attendre les résultats une supplémentation par hydrocortisone.

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne sera éliminé ensuite si la cortisolémie était > 500 nmol/L quelle que soit l'heure. Ce seuil doit être considéré avec prudence et discuté en fonction des kits de dosage utilisés.

En cas de tableau fruste du fait d'une insuffisance surrénalienne d'apparition très progressive, les signes cliniques sont parfois aspécifiques avec une altération de l'état général isolée, perte de poids, diarrhées isolées ou une confusion. Le diagnostic est alors plus difficile à évoquer. Sur le plan biologique, l'ISP est habituellement associée à une hyponatrémie (perte de sel liée au déficit minéralocorticoïde et sécrétion inappropriée d'ADH), une hyperkaliémie, une glycémie basse, une acidose métabolique et une insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hypovolémie. Une anémie normocytaire normochrome, une lymphocytose et une hyperéosinophilie peuvent également être observées. Certains patients avec tableau clinique fruste présentent une hyponatrémie isolée. Lorsque le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est évoqué en l'absence d'urgence clinico-biologique, une cortisolémie à 8 h est indiquée en première intention [22]. Si le cortisol à 8 h est bas ($<$ norme inférieure du laboratoire; $<$ 138 nmol/L (5 µg/dL) en général), le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est posé. Si le cortisol à 8 h est entre 138 et 500 nmol/L (entre 5 et 18 µg/dL), il faut compléter le bilan par un test dynamique de stimulation de la sécrétion cortisolique comme le test au Synacthène 250 µg. Un taux d'ACTH $>$ 100 pg/mL en présence d'une cortisolémie normale est également très évocateur. Le dosage plasmatique de l'aldostérone et de la rénine est réalisé en 2^e intention par l'endocrinologue pour rechercher un déficit en minéralocorticoïdes.

R3 : en situation non urgente, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire est confirmé par une cortisolémie à 8 heures $<$ 138 nmol/L (5 µg/dL) et un dosage plasmatique d'ACTH élevé. Si le cortisol à 8 h est entre 138 et 500 nmol/L (5-18 µg/dL), un test de stimulation comme le test au Synacthène 250 µg est réalisé en 2^e intention pour rechercher une insuffisance surrénalienne « latente ». Si la cortisolémie au cours du test est $<$ 500 nmol/L (18 µg/dL), le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est confirmé.

Ces seuils doivent être considérés avec prudence et discutés en fonction des kits de dosage utilisés.

Diagnostic étiologique

L'étiologie primaire ou secondaire de l'insuffisance surrénalienne est déterminée par le dosage d'ACTH. En cas d'ISP, le dosage des anticorps anti-21 hydroxylase doit être réalisé à la recherche d'une cause auto-immune. En cas d'imagerie abdominale antérieure (réalisée dans le cadre du suivi du cancer) datant de plus de 3 mois, un scanner surrénalien devra être effectué à la recherche d'une variation morphologique des surrénales (tableau morphologique de « surrénalite » ou atrophie des surrénales) afin d'éliminer le diagnostic différentiel de métastases surrénaliennes bilatérales ou de tuberculose.

R4 : en cas de diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire chez un patient traité par immunothérapie, nous recommandons :

- la réalisation d'un dosage des anticorps anti-21 hydroxylase,
- la réalisation d'un scanner surrénalien sans urgence en cas d'imagerie abdominale antérieure datant de plus de 3 mois pour éliminer une autre étiologie (métastases surrénaliennes, infection, nécrose hémorragique bilatérale des surrénales ou granulomatose).

Traitement

Traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë

Le traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale : il faut débiter l'hydrocortisone sans attendre un avis endocrinologique ou le résultat de la cortisolémie aux urgences. Le traitement comprend une administration par voie veineuse, ou à défaut intramusculaire ou sous-cutanée d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg associée à une réhydratation intraveineuse (incluant éventuellement

du sérum glucosé en cas d'hypoglycémie associée) et à l'administration de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse continue durant les 24 h suivantes [23]. Une fois le patient stabilisé, puis amélioré cliniquement, une diminution progressive des doses ainsi qu'un relais per os sera réalisé. Le traitement d'un facteur déclenchant éventuel (une infection virale ou bactérienne par exemple), doit être réalisé.

R5 : en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient traité par immunothérapie, il est recommandé d'injecter 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intra-veineuse, ou à défaut par voie intra-musculaire ou sous-cutanée et d'instaurer une perfusion continue sur 24 h de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et une réhydratation (comme pour une insuffisance surrénalienne aiguë non liée à l'immunothérapie). Dès amélioration de la symptomatologie clinique et biologique, un relais par hydrocortisone per os sera rapidement effectué à raison de 60 mg par 24 heures puis, en l'absence de contexte pathologique aigu, à une dose de 15 à 30 mg par 24 h. Un traitement par fludrocortisone 50 µg/jour pourra être débuté, à adapter secondairement par l'endocrinologue.

R6 : en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë, l'immunothérapie peut être reportée, mais ne doit en aucun cas être définitivement contre-indiquée. L'immunothérapie peut être ré-introduite aux doses habituelles dès que le patient est correctement substitué par l'hydrocortisone et stabilisé sur le plan clinique et biologique (ionogramme sanguin).

Traitement de l'insuffisance surrénalienne chronique

Le traitement au long cours de l'insuffisance surrénalienne primaire ne diffère pas de la prise en charge habituelle recommandée en cas de maladie d'Addison [24]. Il com-

prend de l'hydrocortisone (dose nécessaire de l'ordre de $9,9 \pm 2,2$ mg/m²/jour, soit 20 à 30 mg en 2 à 3 prises par jour) et de la fludrocortisone (dose moyenne de 100 µg par jour). Le patient doit bénéficier d'un programme d'éducation thérapeutique. La spécificité à prendre en compte est celle du terrain : patients avec comorbidités oncologiques et risque de toxicité des traitements anti-cancéreux. Leurs besoins de base en hydrocortisone peuvent être augmentés par rapport aux besoins de patients addisoniens sans autre comorbidité associée et seront évalués au cas par cas. L'adaptation de la dose d'hydrocortisone et de fludrocortisone sera fonction de l'état clinique : état général ; TA ; nausées ; vomissements ; diarrhées ; gêne abdominale ; mais aussi de la natrémie, la kaliémie et la fonction rénale. Le risque de décompensation aiguë est particulièrement important chez ces patients exposés à un risque majoré d'infection, de diarrhée, de chirurgie ou toute autre situation de « stress médical » avec un diagnostic d'insuffisance surrénalienne aiguë plus difficile compte tenu du caractère peu spécifique des symptômes. Le traitement par hydrocortisone sera administré à vie et l'éducation du patient par un endocrinologue est nécessaire, y compris dans le contexte oncologique, quelle que soit l'espérance de vie du patient. La formation des équipes d'oncologie à la prise en charge de l'insuffisance surrénalienne est indispensable pour prévenir le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë (en particulier en cas de vomissements). Une supplémentation systématique par DHEA ne paraît pas indiquée et sera discutée par l'endocrinologue. Les recommandations pour la prévention de l'insuffisance surrénalienne aiguë sont similaires à celles proposées pour tout patient avec une insuffisance surrénalienne.

R7 : en cas d'insuffisance surrénalienne primaire connue chez un patient traité par immunothérapie, la dose quotidienne d'hydrocortisone sera de 15 à 30 mg/jour, à adapter en fonction des paramètres cliniques et biologiques et en fonction de l'état général du patient. A ces doses-là, la substitution n'est pas immunosuppressive.

Une supplémentation par fludrocortisone sera adaptée en fonction de la tension artérielle, de la kaliémie et éventuellement de la rénine plasmatique. Le patient doit être suivi par un endocrinologue pour établir une surveillance au long cours et pour dispenser une éducation thérapeutique axée sur la prévention des épisodes aigus. Les modalités d'adaptation de l'hydrocortisone en cas d'évènement médical aigu doivent également être expliquées à l'oncologue référent du patient.

Surveillance

Avant et pendant l'immunothérapie

Il n'y a pas assez de données pour recommander une cortisolémie systématique à 8 h avant ou pendant l'immunothérapie compte tenu de la rareté actuelle de l'ISP. Il n'y a pas d'indication à un dosage systématique des anticorps anti-21 hydroxylase avant l'immunothérapie compte tenu de la rareté de l'insuffisance surrénalienne primaire. Les rares données publiées suggèrent qu'une insuffisance surrénalienne primaire immuno-induite peut apparaître pendant ou après la fin de l'immunothérapie.

R8 : compte tenu de la rareté de cette atteinte, il n'y a pas d'indication à dépister de manière systématique, avant et au cours de l'immunothérapie, une insuffisance surrénalienne primaire, en dehors de la présence de symptômes d'appels évocateurs.

Après le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne primaire

L'insuffisance surrénalienne primaire paraît définitive dans les limites du faible nombre de cas rapportés avec un recul maximal de 1 an [21].

R9 : les données disponibles à ce jour suggèrent que le traitement substitutif doit être poursuivi à vie.

Remerciements : le texte a été relu et commenté par le Pr Lefevre, le Pr Reznik, le Pr Tabarin, et le Dr Guignat que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.

M. Haissaguerre, S. Hescot, J. Bertherat, O. Chabre
magalie.haissaguerre@chu-bordeaux.fr

RÉFÉRENCES

- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:173-82.
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.
- Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:T331-47.
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007; 30:825-30.
- Weber JS, O'Day S, Urba W, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008; 26:5950-56.
- Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 2011; 29:489-98.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
- Madan RA, Mohebtash M, Arlen PM, et al. Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;13:501-508.
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.
- 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.
- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:700-712.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017.
- Rizvi NA, Mazieres 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.
- Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer

(KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016; 387:1540-50.

15. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:599-610.

16. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol Lond Engl* 2016; 12:413-25.

17. Hescot S, Haissaguerre M, Pautier P, et al. Immunotherapy-induced Addison's disease: A rare,

persistent and potentially lethal side-effect. *Eur J Cancer* 2018; 97:57-58.

18. Paepegaey A-C, Lheure C, Ratour C, et al. Polyendocrinopathy Resulting From Pembrolizumab in a Patient With a Malignant Melanoma. *J Endocr Soc* 2017; 1:646-49.

19. Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, et al. Ipilimumab-Induced Adrenalitis: A Possible Pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015; 40:e518-519.

20. Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:e15.

21. Trainer H, Hulse P, Higham CE, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; 2016. pii: 16-0108.

22. Chanson P, Guignat L, Goichot B, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol* 2017; 78:495-511.

23. Cortet C, Barat P, Zenaty D, et al. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol* 2017; 78:535-43.

24. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, et al. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol* 2017; 78:525-34.