

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

Introduction*

Frédéric Castinetti¹, Françoise Borson-Chazot²

¹ Université Aix Marseille, Marseille Medical Genetics, UMR1251, et Service d'Endocrinologie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

² Hospices Civils de Lyon, Fédération d'Endocrinologie, Université Claude Bernard Lyon 1, HESPER EA 7425

Mots clés: immunothérapie, CTLA4, PD-1, PD-L1, inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs mTOR

* *Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les Annales d'Endocrinologie: Castinetti F, Borson-Chazot F. Introduction to expert opinion on endocrine complications of new anticancer therapies. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31179-X. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.001. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30056976.*

Résumé

Au cours des dix dernières années, la prise en charge des cancers a été modifiée par l'utilisation de plus en plus fréquentes des inhibiteurs de tyrosine kinase, des inhibiteurs mTOR, et plus récemment de l'immunothérapie. Cependant, ces molécules exposent également à des effets secondaires, parmi lesquels des toxicités endocriniennes. Comme les indications de ce type de molécules sont en constante augmentation du fait de leur efficacité, il est important que les endocrinologues sachent surveiller et prendre en charge ce type de toxicité. Dans cette optique, la Société Française d'Endocrinologie a initié la rédaction d'un consensus sur ces différents points. Ce premier texte reprend les principales données concernant les modes d'action de ces molécules, et l'épidémiologie des principaux effets secondaires endocriniens. Il sera suivi par divers articles concernant les toxicités d'organes, et un article de synthèse sur le suivi global des patients.

Le cancer est la 1^{re} cause de mortalité en France. Longtemps limitée au tryptique chirurgie/chimiothérapie/radiothérapie, la prise en charge du cancer s'est profondément modifiée au cours des 20 dernières années avec le développement de nouvelles approches basées sur la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de ces néoplasies. Les tumeurs malignes se caractérisent par une croissance cellulaire autonome liée à un déséquilibre de la balance prolifération/apoptose : ce déséquilibre est le plus souvent lié à des voies de signalisation cellulaires aberrantes. Les principaux régulateurs de ces voies de signalisation sont les tyrosine-kinases, qui catalysent la phosphorylation des résidus tyrosine de nombreuses molécules. L'activation aberrante de certaines tyrosine kinases

observée dans de multiples tumeurs, a été impliquée dans la tumorigenèse ce qui a abouti à la conception d'inhibiteurs de tyrosine kinases à visée anti-tumorale [1]. Ces inhibiteurs peuvent avoir une action anti-angiogénique par inhibition des voies du VEGF, FGF ou PDGF-R, inhiber une ou plusieurs voies de transduction du signal (PI3K, MAPK, ou autres) ou cibler une kinase spécifique lorsque celle-ci est anormalement activée (BRAF, EGFR, ALK, TRK, RET, ect...). Les effets secondaires de ces inhibiteurs dépendent de leurs cibles et de leur spécificité.

Plus récemment, les mécanismes des réactions immunes à la présence de cellules néoplasiques ont également été mieux compris et les moyens par lesquels ces mécanismes peuvent être neutralisés par

les tumeurs ont donné naissance au concept d'immunothérapie [2]. Il existe désormais de nombreux inhibiteurs de tyrosine kinases, et de nombreuses molécules d'immunothérapie. Dans les 2 cas, l'approche est différente de la chimiothérapie classique puisque d'une part, le principe est de cibler sélectivement la croissance d'un type de tumeur ou de renforcer l'activité du système immunitaire, et d'autre part, le traitement est souvent donné au long cours jusqu'à progression ou reprise évolutive. Les indications de thérapie ciblée et d'immunothérapie ont ainsi augmenté, avec des résultats prometteurs dans plusieurs sites tumoraux.

Ces nouvelles molécules nécessitent cependant une surveillance rapprochée car les effets secondaires sont nombreux, en

particulier le risque de survenue d'endocrinopathies et de troubles métaboliques. La fréquence de ces complications induites rend indispensable la collaboration oncologue/endocrinologue ; au cours des années à venir, les endocrinologues seront probablement confrontés à une forte augmentation de patients suivis initialement pour une pathologie non endocrinienne, mais présentant des endocrinopathies ou troubles métaboliques liés aux thérapies anti-cancéreuses. A ce jour, cependant, malgré des recommandations globales de prise en charge des effets secondaires de ces molécules [3], il n'existe pas de recommandations spécifiques de sociétés savantes pour la prise en charge des endocrinopathies ou troubles métaboliques.

De ce fait, en 2016, la Société Française d'Endocrinologie a initié un travail de synthèse sur le diagnostic et le traitement de ces endocrinopathies induites. L'objectif était d'aboutir à des avis d'experts pour la prise en charge des effets secondaires hypophysaires, thyroïdiens, surrénaliens et métaboliques. Ce premier article introductif décrit les mécanismes d'action et indications de ces principales molécules, les mécanismes généraux à l'origine des endocrinopathies induites, et la méthodologie utilisée pour ce consensus.

Thérapies ciblées

Mécanismes d'action et indications

Inhibiteurs de tyrosine kinases

La survenue d'un cancer est le plus souvent liée à l'activation d'un ou plusieurs oncogènes, à l'inhibition de gènes suppresseurs de tumeurs ou à la modulation de microARN, via des mutations ponctuelles (le plus souvent somatiques), des réarrangements chromosomiques et des amplifications géniques [1]. Ces altérations aboutissent à des modifications des voies de signalisation, et des anomalies de protéines de prolifération et/ou d'apoptose. Les tyrosine kinases sont des enzymes qui régulent ces voies de signalisation. Elles transfèrent un groupe phosphate de l'ATP à un résidu tyrosine d'une protéine substrat, et modifient ainsi son activité : elles

existent sous forme de récepteur couplé ou sous forme cytosolique. On citera par exemple EGFR (*epidermal growth factor receptor*), une protéine transmembranaire avec activité tyrosine kinase, dont la délétion du domaine de liaison est présente dans un grand nombre de tumeurs, aboutissant à une activation constitutive du récepteur et des anomalies de signalisation. Des altérations du gène codant pour VEGF ou son récepteur (VEGFR) aboutissent à une néoangiogenèse et favorisent la prolifération tumorale [4].

En thérapeutique, les tyrosine kinases peuvent être ciblées par de petites molécules, ou des anticorps monoclonaux quand il s'agit de récepteurs à tyrosine kinases. Ainsi, il existe des ITK spécifiques d'une cible protéique oncogénique (par exemple, BRAF, RET, EGFR, ALK...), efficaces seulement si la protéine est activée, des inhibiteurs de voie de transduction du signal (MAPkinase et PI3kinase) et des antiangiogéniques. Une molécule donnée peut être sélective d'une tyrosine kinase ou cibler plusieurs protéines oncogéniques (par exemple, le vandetanib, utilisé dans le cancer médullaire thyroïdien, cible Ret, EGFR et VEGFR) [1]. Au total, il existe une quinzaine d'inhibiteurs de tyrosine kinases, utilisés dans des indications aussi larges que le cancer pulmonaire non à petites cellules, le cancer du sein, les GIST, la leucémie myéloïde chronique, le cancer médullaire thyroïdien...

Inhibiteurs mTOR (*mammalian target of rapamycin inhibitor*)

La voie de signalisation PI3K (phospho-inositide-3-kinase)—Akt-mTOR est impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire. mTOR est une serine/thréonine kinase appartenant à la famille des kinases associée à la PI3 kinase, présente sous forme de 2 complexes protéiques, mTORC1 (5 sous unités ; régulation de la croissance cellulaire et du métabolisme en réponse à des acides aminés, au stress, au statut énergétique, à l'oxygène et à des facteurs de croissance incluant l'IGF1 et l'insuline) et mTORC2 (6 sous-unités ; régulation de la survie cellulaire, du métabolisme cellulaire et de l'organisation du cytosquelette en

réponse à des facteurs de croissance). Une fois activé, mTORC1 stimule la synthèse protéique et la croissance, alors que les fonctions de mTORC2 sont moins bien définies. Les inhibiteurs mTOR, en inhibant la voie PI3K-Akt-mTOR, peuvent réguler la croissance néoplasique [5–8].

En thérapeutique, les inhibiteurs mTOR ont été utilisés comme agents anti-rejet, puis comme thérapie ciblée anti-cancéreuse. Les indications sont variées, incluant tumeurs neuroendocrines pancréatiques, cancer rénal, cancer du sein, astrocytomes de la sclérose tubéreuse de Bourneville, et certains lymphomes.

Endocrinopathies et troubles métaboliques induits par les thérapies ciblées : données générales et mécanismes

Ces effets secondaires sont repris en détail pour chaque organe dans les articles suivants.

Les effets secondaires endocriniens des inhibiteurs tyrosine kinase sont principalement thyroïdiens et métaboliques. Ils sont retrouvés dans des proportions très variables selon les études, la molécule utilisée, et parfois la dose : les mécanismes physiopathologiques peuvent être destructifs (par exemple, dysthyroïdie liée à une thyroïdite non auto-immune) ou fonctionnels (par exemple par diminution du transport des hormones, de la sécrétion d'insuline ou apparition d'une insulino-résistance... mécanismes qui restent à l'état d'hypothèses en absence de données pharmacodynamiques), chaque molécule ayant le plus souvent son propre profil de toxicité. Les effets secondaires des inhibiteurs mTOR sont fréquents et d'ordre métabolique. Les mécanismes physiopathologiques restent par contre imparfaitement connus. Il semble qu'un certain niveau d'activité de mTOR soit nécessaire pour éviter la survenue d'effet secondaire : ainsi, une activité trop faible ou trop importante des inhibiteurs mTOR pourrait être à l'origine d'effets secondaires et donc d'endocrinopathie. Sur le plan glucidique, les inhibiteurs mTOR sont à l'origine d'une diminution de l'insulino-sensibilité et de l'insulinosécrétion [9]. Sur le plan lipidique, les inhibiteurs mTOR entraînent

plutôt une anomalie du catabolisme qu'une augmentation de la production (diminution du catabolisme des VLDL, diminution de l'activité lipoprotéine lipase, augmentation PCSK9) [10].

La survenue d'endocrinopathie en cas de prise d'inhibiteurs mTOR ou tyrosine kinase a fait l'objet de travaux visant à déterminer si elle pouvait être un marqueur d'efficacité des molécules : en l'absence de résultat évident à ce jour, il n'est pas possible d'affirmer de façon formelle un tel lien.

Immunothérapie

Mécanismes de la réponse immune et indications

Les protéines «*immune checkpoint*» ont pour rôle de modifier les réponses immunes non adaptées, et en particulier les réponses contre le soi. Ce sont des molécules de co-stimulation nécessaires à la régulation de la réponse immunitaire : soit son activation, soit son inhibition. Les cellules cancéreuses sont capables de modifier l'expression ou l'effet de ces voies de co-stimulation pour éviter une activation lymphocytaire et favoriser une tolérance vis-à-vis de la tumeur. L'objectif des immunothérapies est de bloquer les molécules de co-stimulation qui ont un signal inhibiteur pour permettre la réactivation immune et favoriser la destruction des cellules cancéreuses. La voie de co-stimulation principale pour l'activation d'un lymphocyte T naïf est la voie CD28/B7, incluant un signal activateur du lymphocyte T suite à la liaison de CD28 à B7, suivi d'un signal inhibiteur lié à la liaison CD28/CTLA4 ; d'autres signaux inhibiteurs induits par la liaison PD-1/PD-L1 seront émis sur le site inflammatoire (tumoral).

Les principaux traitements utilisés actuellement sont basés sur l'inhibition de CTLA4 et/ou du couple PD-1/PD-L1 : cette inhibition permet l'activation prolongée de lymphocytes T dirigés contre les néo-antigènes tumoraux. Depuis peu, des associations de ces 2 mécanismes sont également utilisées en oncologie.

En pratique, la reconnaissance de peptides antigéniques issus de cellules néoplasiques

présentés par des cellules présentatrices d'antigène par un lymphocyte T naïf va entraîner une «*synapse immunologique*» permettant un rapprochement entre les deux cellules. Dans cette synapse, la molécule CD28 présente à la surface des lymphocytes T va se lier avec B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86), exprimés sur les cellules présentatrices d'antigènes : cette liaison permet la maturation finale des lymphocytes T et va déclencher une réaction immunitaire contre ces cellules néoplasiques au sein des organes lymphoïdes secondaires, avec sécrétion de cytokine inflammatoire et prolifération lymphocytaire. Cependant, peu après l'activation de ces lymphocytes T, la protéine intracellulaire CTLA4 (*Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*) est adressée à leur membrane : CTLA4 se lie avec une affinité dix fois plus importante à B7 que le CD28 avec qui il entre donc en compétition [15]. La liaison CTLA4/B7 bloque la sécrétion de cytokine inflammatoire et bloque les lymphocytes T en phase G1, inhibant ainsi la réponse immunitaire pour éviter son emballement [16]. Si l'expression du CTLA4 sur les lymphocytes T effecteurs est induite par la liaison CD28/B7, l'expression est constitutive sur les lymphocytes T régulateurs, population qui permet d'éviter de déclencher une réponse immunitaire contre les cellules du soi (dont les cellules tumorales). La liaison CTLA4-B7 est donc un des principaux mécanismes de défense impliqué dans la régulation de la tolérance aux auto-antigènes. Les Ac anti-CTLA4 empêchent la liaison de CTLA4 avec B7, et favorisent donc l'activation, la prolifération des lymphocytes T naïfs, l'inhibition et la déplétion des lymphocytes T régulateurs.

Les lymphocytes T activés atteignent ensuite le lit tumoral : PD-1 (superfamille des Ig) est exprimé à la surface des lymphocytes T activés (et également des lymphocytes B et des monocytes). PD-L1 (B7-H1) et PD-L2 (B7-DC), ligands de PD-1, sont présents à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, de cellules non lymphoïdes telles que les cellules bêta des îlots de Langerhans, les cellules endothéliales, les cardiomyocytes et des cellules cancéreuses [17]. La liaison PD-1 PD-L1 inhibe

l'activation et la prolifération des lymphocytes T activés [18]. La liaison PD-1/PD-L2 diminue la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IFN gamma) [19]. Les anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 bloquent cette voie et permettent ainsi une stimulation de la réponse immune anti tumorale. PD-L1 peut aussi lier B7-1 sur les lymphocytes T activés (entraînant des effets secondaires immuns spécifiques) [20]. Les indications principales de l'immunothérapie sont nombreuses : mélanome, cancer pulmonaire non à petites cellules, cancer rénal, cancer urothélial, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, cancer de l'estomac, carcinome hépato-cellulaire, cancer ovarien, certains cancers du sein, certains cancers colo-rectaux, et maladie de Hodgkin [21]. Les résultats obtenus dans certains cancers, notamment le mélanome (qui représente 2 à 3 % de l'ensemble des cancers en France), sont très prometteurs expliquant la fréquence de leur utilisation et autorisant leur prescription en première intention dans certaines indications : ainsi, le pembrolizumab (anti-PD-1) a montré une survie à 12 mois de plus de 60 % des cas de mélanomes agressifs [22,23], et en cas de cancer bronchique non à petites cellules avec expression élevée de PD-L1 [24].

Endocrinopathies et troubles métaboliques induits par les immunothérapies : données générales et mécanismes

Les immunothérapies peuvent être à l'origine d'effets secondaires immuns touchant divers organes. Ils sont le plus souvent légers à modérés, mais 0,5 à 13 % des patients présenteront des effets secondaires de grade 3-4 imposant l'arrêt de la molécule et une éventuelle mise sous immunosuppresseurs [25].

Le mécanisme précis à l'origine de ces effets secondaires immuns reste imparfaitement compris [26]. L'inactivation de CTLA4 dans les modèles animaux entraîne une infiltration tissulaire par les lymphocytes T, une destruction auto-immune et une mort cellulaire. Certains polymorphismes de CTLA4 chez l'homme sont à l'origine de maladies auto-immunes comme le diabète de type 1. L'inactivation de CTLA4 pourrait

donc aboutir à une perte d'activité des lymphocytes T régulateurs, diminuant les phénomènes de la tolérance de soi. Les antiCTLA4 pourraient également augmenter les taux de certains anticorps préexistants responsables de ces effets immuns [27]. Enfin, il pourrait exister une cytotoxicité directe dirigée contre les antigènes du soi qui conduirait à la libération de nouveaux auto-antigènes, eux-mêmes cibles de lymphocytes T, ce qui augmenterait la réaction immune. La raison pour laquelle les effets endocriniens induits par ces mécanismes auto-immuns concernent plus fréquemment l'hypophyse et la thyroïde restent imparfaitement compris : la riche vascularisation de ces 2 organes pourrait les rendre plus susceptibles d'être en contact avec les lymphocytes T activés ; une expression directe de CTLA4 dans l'hypophyse pourrait également expliquer que cet organe soit une cible plus fréquente via une toxicité directe dirigée contre l'organe [28,29].

Endocrinopathie comme facteur prédictif d'efficacité de l'immunothérapie

Il est probable que la survenue d'une endocrinopathie soit corrélée à l'efficacité de l'immunothérapie. C'est le cas en particulier pour l'hypophysite, puisqu'il a été montré que la survenue de cet effet secondaire sous ipilimumab était corrélée à une meilleure réponse anti tumorale dans le mélanome (médiane de survie 19,4 mois versus 8,8 mois en l'absence d'hypophysite pour 17 cas d'hypophysite dans une cohorte de 154 patients) [30]. La prolongation de l'étude a permis de confirmer les résultats dans une cohorte plus importante de 228 patients en retrouvant une survie médiane de 21,4 mois en cas d'hypophysite et de 9,7 mois en l'absence d'hypophysite ($p=0,008$) [31]. Ces résultats pourraient également, comme pour les ITK, être liés à un biais du fait d'une exposition prolongée (donc plus à risque d'effets secondaires) chez les patients répondeurs à l'immunothérapie. En pratique, les mécanismes de survenue sont mal connus, et leur meilleure connaissance permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'immunothérapie et ainsi de disposer de nouveaux facteurs

prédictifs de réponse ou de non réponse.

Déroulement du consensus : méthodes

Des experts endocrinologues de la prise en charge des toxicités endocriniennes et métaboliques des nouvelles thérapies anti-cancéreuses (thérapies ciblées, immunothérapie) se sont réunis à trois reprises sous l'égide de la Société Française d'Endocrinologie entre octobre 2017 et avril 2018. Des conférences téléphoniques ont également eu lieu dans l'intervalle pour finaliser les recommandations. Une analyse bibliographique exhaustive sur Pubmed a été effectuée pour chaque groupe d'organes à partir des termes « immunothérapie, tyrosine kinase, mTOR » pour la période 1990-2017.

Le texte du consensus a comme cible principale les endocrinologues, mais également les oncologues et spécialistes prescripteurs de nouvelles thérapies anti-cancéreuses. Il est décliné sous forme de toxicité d'organes (hypophyse, thyroïde, surrénale) et de toxicité métabolique.

Compte-tenu du faible niveau de preuve des études rapportées dans la littérature, le consensus est présenté sous forme d'avis d'experts. Le consensus a été ensuite relu par quarante experts endocrinologues ou oncologues, puis présenté lors du congrès de la Société Française d'Endocrinologie (Nancy, France, 2018).

Remerciements : Le texte a été relu et commenté par les Prs Schlumberger et Girard, ainsi que par le Dr de La Fouchardière, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.

F. Castinetti, F. Borson-Chazot
frederic.castinetti@ap-hm.fr

RÉFÉRENCES

1. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:502-11.
2. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:195-207.
3. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28:iv119-42.

4. Levitzki A. Tyrosine kinase inhibitors: views of selectivity, sensitivity, and clinical performance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53:161-85.

5. Bjornsti M-A, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:335-48.

6. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 2006; 441:424-30.

7. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007; 12:9-22.

8. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149:274-93.

9. Lombard-Bohas C, Cariou B, Vergès B, et al. [Management of metabolic disorders induced by everolimus in patients with differentiated neuroendocrine tumors: expert proposals. *Bull Cancer (Paris)* 2014; 101:175-83.

10. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab* 2008; 8:224-36.

11. Breccia M, Muscaritoli M, Cannella L, et al. Modifications of fasting glucose values as first sign of resistance in chronic myeloid leukemia chronic phase patients during imatinib treatment. *Leuk Res* 2010; 34:e122-124.

12. Song Y, Du C, Zhang W, et al. A study on the association between hyperlipidemia and hypothyroidism and the response to TKIs in metastatic renal cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016; 12:174-80.

13. Jebali M, Elaidi R, Brizard M, Fet al. Biological toxicities as surrogate markers of efficacy in patients treated with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2017; 17:27.

14. Bono P, Oudard S, Bodrogi I, et al. Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Develop Everolimus-Related Hyperglycemia and Hypercholesterolemia: Combined Subgroup Analyses of the RECORD-1 and REACT Trials. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14:406-14.

15. Linsley PS, Greene JL, Tan P, et al. Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes. *J Exp Med* 1992; 176:1595-604.

16. Wing K, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Cell-autonomous and -non-autonomous roles of CTLA-4 in immune regulation. *Trends Immunol* 2011; 32:428-33.

17. Bour-Jordan H, Esensten JH, Martinez-Llordella M, et al. Intrinsic and extrinsic control of peripheral T-cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28/B7 family. *Immunol Rev* 2011; 241:180-205.

18. Bai J, Gao Z, Li X, et al. Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PD-L1 blockade. *Oncotarget* 2017; 8:110693-707.

19. Butte MJ, Peña-Cruz V, Kim M-J, et al. Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Mol Immunol* 2008; 45:3567-72.

20. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 2016; 375:1767-78.

21. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmunity toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016; 27:559-74.

22. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32.

23. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined

- Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1270-71.
24. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-33.
25. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28:2377-85.
26. Postow MA, Hellmann MD. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; 378:1165.
27. 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.
28. 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.
29. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol* 2016; 186:3225-35.
30. Faje AT, Sullivan R, Lawrence DT 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.
31. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016; 19:82-92.
-