

# 암면역치료 연관 내분비 이상반응

서울대학교병원 내과<sup>1</sup>, 서울대학교의과대학 내과학교실<sup>2</sup>

김하나<sup>1</sup>, 조선욱<sup>1,2</sup>, 박영주<sup>1,2</sup>

## Cancer Immunotherapy Related Endocrine Adverse Effects

Hana Kim<sup>1</sup>, Sun Wook Cho<sup>1,2</sup> and Young Joo Park<sup>1,2</sup>

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital<sup>1</sup>, Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

Cancer immunotherapy has emerged as a promising therapy for a wide variety of tumors. Immune checkpoint inhibitors including anti cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), programmed death 1 (PD-1) and programmed death ligand-1 (PD-L1) monoclonal antibodies have proven to be especially effective in various advanced cancers. However, cancer the immunotherapy disturbs the immune system and may also cause immune related side effects (IRAE) distinguished from cytotoxic chemotherapy toxicity. Among them, endocrine IRAE has been reported with a higher incidence than other organ IRAE. We focus on the most relevant and new aspects related to endocrine IRAE due to cancer immunotherapy in this review.

**Key Words:** Programmed cell death receptor 1 (PD-1), Programmed cell death receptor ligand 1 (PD-L1), Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, Immune related adverse effect (IRAE)

### 서 론

면역관문(Immune checkpoint)이란 T 림프구의 활성화와 억제에 조절하는 수용체(receptor)로 여기에 리간드(ligand)가 결합하게 되면 우리 몸의 면역체계를 조정하여 자가관용(self-intolerance) 및 외부 항원에 대해 적절한 면역반응을 나타내게 된다. 면역관문은 면역 활성화와 관련된 cluster of differentiation 28 (CD 28), inducible T-cell costimulator (ICOS), cluster of differentiation 46 (CD 46) 등의 공동자극 면역관문(co-stimulatory immune checkpoints)과 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death receptor 1 (PD-1), programmed cell death receptor ligand 1 (PD-L1) 등의 공동억제 면역관문(co-inhibitory immune

checkpoints)이 있다.<sup>1)</sup>

현재 암면역치료 분야에서 많이 사용되고 있는 약제는 CTLA-4와 PD-1 또는 PD-L1에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)이다. 이 두 종류의 면역관문은 면역 활성화기에 수지상세포(dendritic cells)나 다른 항원제시세포(antigen-presenting cells, APCs)에 의해 제시되는 항원에 의해 T 림프구 표면에 발현되는 면역관문으로 CD28/B7 매개 공동자극 경로(CD28/B7-mediated co-stimulatory pathway)에 경쟁적 억제작용(competitive antagonism)을 하고, 결과적으로 면역 관용을 유도하게 된다.<sup>1)</sup> 그러나 암세포는 이를 면역회피의 기전으로 이용하여 생존하는 것이 잘 알려져 CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1의 억제제(anti CTLA-4, PD-1, PD-L1 inhibitors)를 다양한 진행된 병기의 암에서 치료제로 사용되게 되었다(Fig. 1).

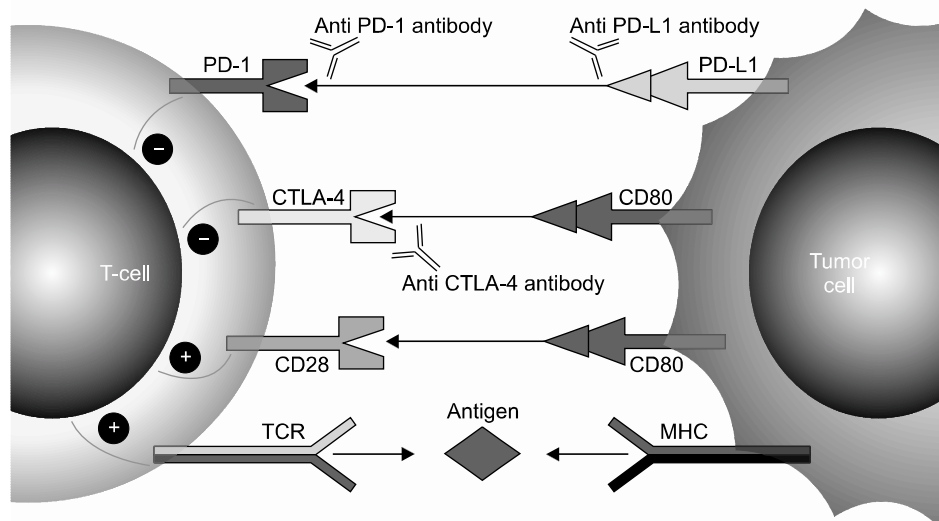
Received July 30, 2019 / Revised October 10, 2019 / Accepted October 10, 2019

Correspondence: Young Joo Park, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 82-2-2072-4183, Fax: 82-2-764-2199, E-mail: yjparkmd@snu.ac.kr

Copyright © 2019, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



**Fig. 1.** Mechanism of immune checkpoint inhibitors (Adopted and modified from reference 37). Immune checkpoints are receptors for T lymphocytes which modulate the immune system after binding ligands, either stimulating or inhibiting T cell response. Co-stimulatory immune control points, such as Cluster of Differentiation 28 (CD28), Inducible T-cell COStimulator (ICOS), and Cluster of Differentiation 46 (CD46), are induced by the activated antigen presenting cells (APCs). In contrary, there are two main co-inhibitory immune control points, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death receptor 1 (PD-1). CTLA-4 is expressed on the surface of most activated T lymphocytes during the initial activation phase in lymphatic tissue by dendritic cells and by other APCs. It inhibits peripheral T cell activation, leading to immune tolerance through negative signaling and competitive antagonism of the CD28/B7-mediated co-stimulatory pathway. PD-1 is another co-inhibitory receptor expressed in activated T cell during the effector phase. The binding of PD-1 to its PD-L1 (B7-H1) and PD-L2 (B7-DC) ligands tissue macrophages inhibits T lymphocyte activation facilitating immunological tolerance. Therefore, anti PD-1/PD-L1 and anti CTLA-4 inhibitors facilitate T cell activation and show antitumor effects.

그러나 암면역치료제는 다양한 면역관련 이상반응 (immune related adverse event, IRAE)을 동반하는데, 이는 이전 세포독성항암제에서는 볼 수 없었던 부작용으로서, 특히 면역 반응과 밀접한 연관성을 가지고 있는 내분비계에 대한 IRAE도 높은 빈도로 보고되고 있다. 그러나 아직까지 임상적 특징, 위험인자 및 자연 경과에 대한 자료가 없어 표준진료지침 역시 부재한 실정으로 본 고에서는 지금까지 알려진 암면역치료제 관련 내분비계 IRAE, 특히 발생빈도가 높은 갑상선 IRAE에 대하여 알아보고 그 외 내분비계 IRAE에 대해서도 고찰해 보고자 한다.

#### 면역 치료제 관련 갑상선염(Thyroiditis)

갑상선 질환은 가장 흔한 IRAE로 PD-1 억제제 치료의 40%, PD-L1 억제제 치료의 6-11%, CTLA-4 억제제 치료의 1-7%의 빈도로 보고되고 있다.<sup>2-6)</sup> 가장 흔한 갑상선의 IRAE는 연구마다 차이를 보이나 일시적인 갑상선염(무증상 갑상선기능이상)이 6.4-15.9%, 갑상선기능저하증 1-6%, 갑상선기능항진증이 2.5% 미만으로 알려져 있다.<sup>7-12)</sup> 갑상선 IRAE는 PD-1 억제제 사용 시

18-39% 정도로 CTLA-4 억제제보다 많이 발생하는 것으로 보인다.<sup>12,13)</sup> 위험인자로 여성, 면역치료제의 복합사용 및 갑상선자가항체(항갑상선과산화효소 항체, anti-thyroperoxidase antibody, TPO 항체; 항갑상선글로불린 항체, anti-thyroglobulin antibody, Tg 항체) 양성으로 여겨진다.<sup>12)</sup>

갑상선 IRAE의 병태생리는 파괴성 갑상선염 (destructive thyroiditis)으로 생각되고 그 근거는 <sup>Tc-99m</sup>갑상선스캔에서 동위원소 섭취율이 낮고, 갑상선 자가항체가 대개는 음성이며, <sup>18</sup>FDG-PET/CT 스캔에서 미만성 갑상선 섭취율 증가를 보이고, 대부분의 갑상선 IRAE가 갑상선중독증 시기를 거쳐 갑상선저하증으로 진행되는 전형적인 파괴성 갑상선염의 경과를 보인다는 것이다.<sup>12-14)</sup>

Iyer 등<sup>15)</sup>은 면역관문억제제를 투약한 657명의 환자들의 후향적 연구에서 약제 종류별로 약간의 차이는 있으나 갑상선염의 발생은 치료 시작 후 중앙값 5.6주(범위, 2.6-39.7주)에 발생하여, 중앙값 6주(범위, 2.6-39.7주)의 기간 동안 지속되는 것으로 보고하였고, 갑상선기능저하증은 중앙값 10.4주(범위, 3.4-48.7주)에

발생하는 것으로 보고하였다.

치료는 미국립보건원에서 제시하는 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grading scale에 따른 치료 가이드라인에 따르면 갑상선기능이상이 발생하여 중등도의 일상생활 장애를 초래하는 2 단계부터 기능이상 치료를 시작하도록 하며, 심각한 일상생활의 지장을 초래하거나 입원치료가 필요한 CTCAE 3단계부터는 면역치료제의 중단을 고려하도록 권고하고 있으며 대개의 경우 고용량의 스테로이드 치료는 필요하지 않다(Table 1).

## 갑상선 이외의 내분비계 면역관련 이상반응의 종류

### 1) 뇌하수체염(Hypophysitis)

뇌하수체염(Hypophysitis)은 주로 CTLA-4 억제제 투약시 많이 발생하는 부작용으로<sup>2)</sup> ipilimumab 투약시 0-17.4%, tremelimumab 투약시 0.4-5%의 빈도로 보고되고 있으며, 투약용량에 비례하여 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>3,4,7,16-18)</sup> 뇌하수체염은 주로 남성, 고령의 연령에서 많이 발생하고<sup>19,20)</sup> 호발시기는 대개 약제 투약 시작일로부터 6-12주 이내에 발생하는 것으로 보고되고 있다.<sup>2,20)</sup> 주로 뇌하수체 전엽을 침범하는 경우가 많으며 일반적으로 초기에 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH), 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 분비의 장애가 일어나고 이후 성선호르몬 저하가 발생하며 남성에서는 약 83-87% 환자에서 저생식선 자극호르몬생식선 저하증(hypogonadotrophic hypogonadism) 발생이 보고되었다. 프로락틴(prolactin) 수치의 상승 또는 하강을 보일 수 있고, 성장호르몬 결핍은 드물게 나타난다.<sup>8,20,21)</sup> 증상은 손상된 호르몬 축에 따른 차이는 있으나, 두통, 무기력증, 식욕부진 및 오심, 저혈압, 생리불순 및 남성에서는 성욕저하로 나타날 수 있다. 뇌하수체 후엽 침범은 전엽 침범보다 드물지만 이로 인한 요붕증도 보고되고 있다.<sup>8,20,21)</sup> 기존의 연구들에서 약 80%의 뇌하수체염 환자들의 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 전반적으로 균일한 뇌하수체의 비대를 보고하였다.<sup>22)</sup>

뇌하수체염의 발생기전은 불분명하나, 뇌하수체 세포에 CTLA-4가 발현되어 있고 CTLA-4 단일클론항체가 결합하여 이로 인한 보체계(complement system) 활성화로 인한 뇌하수체염의 발생 가능성이 기존의 연구들에서 제시되고 있다.<sup>23,24)</sup>

치료는 일반적인 뇌하수체염에 준하여 결핍된 호르몬을 보충하는 것이고 일상생활에 중등도 이상의 장애

가 발생하는 CTCAE 2단계부터는 면역치료제의 중단 및 0.5-1 mg/kg/day의 프레드니솔론(prednisolone) 투약을 권고하고 있다(Table 1).

### 2) 부신염(Adrenalitis)

부신염(Adrenalitis)은 비교적 발생빈도가 낮은 IRAE로 알려져 있으며 pembrolizumab 투약관련 약 0-4.3%, nivolumab 투약시 0-3.3%, 그리고 ipilimumab 0.3-1.5% 정도의 빈도로, CTLA-4 억제제보다는 PD-1 억제제 투약시 다소 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다.<sup>2,16,25)</sup>

일차성 부신기능저하증(primary adrenal insufficiency)은 당류코르티코이드(glucocorticoid)와 염류코르티코이드(mineralocorticoid)의 결핍에 따라 다양한 증상을 보이며, 구역 및 구토, 피로, 기립성 저혈압 및 저혈량성 저나트륨혈증 등의 증상으로 나타날 수 있다. 드물지만 부신위기(adrenal crisis)로도 나타날 수도 있다. 감별을 위해 혈청 나트륨과 칼륨 및 아침 혈청 ACTH, 코르티솔(cortisol), 레닌(renin), 알도스테론(aldoosterone) 측정 및 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 영상에서 양측성 부신비대를 보이면 IRAE로 인한 부신염 진단에 도움을 받을 수 있다.<sup>25,26)</sup>

치료는 부족한 스테로이드호르몬을 보충하는 것으로, CTCAE 2단계 이상에서 치료를 권고하고 있으며, CTCAE 3단계 이상의 IRAE에서는 면역 치료제 중단을 권고하고 있다(Table 1).

### 3) 제1형 당뇨병(Type1 diabetes mellitus)

IRAE로 발생하는 1형 당뇨병의 경우, 그 빈도는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제를 사용하는 경우 약 0.1%의 빈도로 보고되고 있지만 주 병인이 췌장 베타 세포의 파괴와 이로 인한 인슐린 결핍이기 때문에 영구적으로 인슐린 치료를 필요로 하는 경우가 많아 임상적 주의를 요한다.<sup>11,17)</sup> PD-1/PD-L1 억제제 치료를 하였던 9명의 환자 중, 7명이 1형 당뇨병 및 당뇨병성 케톤산증을, 2명이 심각한 고혈당을 보였고 nivolumab을 투약하였던 5명의 환자에서 항 glutamic acid decarboxylase 항체(anti-GAD antibody) 양성 소견 및 당뇨병성 케톤산증으로 1형 당뇨병이 진단되었다.<sup>27-30)</sup>

PD-1 수용체의 붕쇄 및 항 GAD 항체(anti-GAD antibody)와 항 IA2 항체(anti-IA2 antibody)의 췌장소도 세포(pancreas islet cell)의 침윤이 IRAE로 인한 1형 당뇨병의 발생기전으로 제시되고 있으나 명확하지 않으며,<sup>31)</sup> 1형 당뇨병의 고위험인자로 알려진 HLA 유전자형을 가지고 있으면 IRAE 위험도를 높일 가능성이 있

**Table 1.** Toxicity grading of endocrine IRAEs of ICIs according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of National Institutes of Health (NIH) (Adopted and modified from reference 38)

Endocrine IRAEs	CTCAE grade <sup>a</sup>	CTCAE description	Corticosteroids treatment	Clinical management
Hypophysitis	1	Asymptomatic or mild symptoms; clinical observation only; intervention not indicated	– Not indicated	– Continue ICIs
	2	Moderate, minimal; local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	– Oral prednisone 0.5–1 mg/kg/d or IV methylprednisolone 0.5–1 mg/kg/d – If no improvement in 2–3 days, consider increase to 2 mg/kg/d – Once improved to grade ≤1, 4–6 week taper	– Hold ICIs with grade ≥2 until work-up is complete and adequate replacement is started: (a) Central adrenal insufficiency (hydrocortisone) (b) Central hypothyroidism (levothyroxine) (c) Hypogonadism (consider treatment)
	3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL	– Prednisone (or equivalent dose of methylprednisolone) 1–2 mg/kg/d – If no improvement in 2–3 days, consider additional/alternative immunosuppressant – Once improved to grade ≤1, 4–6 week taper	For severe, life-threatening emergency: – Hospitalization if needed – In case of adrenal crisis, severe headache/visual disturbance, high-dose corticosteroids in the acute phase, with adequate taper – In presence of abnormal pituitary MRI without signs/symptoms of pituitary deficiency consider high-dose corticosteroids
	4	Life-threatening consequences; urgent interventions indicated	– Prednisone (or equivalent dose of methylprednisolone) 1–2 mg/kg/d – If no improvement in 2–3 days add additional/alternative immunosuppressant	
	1	Asymptomatic or mild symptoms; clinical observation only; intervention not indicated	– Usually steroid replacement is not indicated	– Continue ICIs
	2	Moderate, minimal; local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL		– Continue ICIs and start LT4 replacement an initial full dose (1.6 µg/kg) in young, healthy patients, while a reduced dose of 20–50 µg/d should be used in elderly patients with cardiovascular disease
	3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL		– Hold ICIs with grade ≥3 and start LT4 replacement therapy (see above) – Restart ICIs after resolution of symptoms to grade 2 or better
	4	Life-threatening consequences; urgent interventions indicated		– Check hormonal parameters (FT4, TSH) every 6–8 weeks until maintenance dose has been reached, and then every 6 months/yearly

Table 1. Continued 1

Endocrine IRAEs	CTCAE grade <sup>a</sup>	CTCAE description	Corticosteroids treatment	Clinical management
Hyperthyroidism	1	Asymptomatic or mild symptoms; clinical observation only; intervention not indicated	– Usually steroid replacement is not indicated	– Continue ICIs
	2	Moderate, minimal; local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL		– Continue ICIs. Consider standard therapy for hyperthyroidism: (a) Painless/subacute thyroiditis is a self-limiting disease in two phases: in the hyperthyroid phase treatment is conservative, with beta-blockers and NSAIDs/CCS (prednisone 30–40 mg/d with adequate tapering) with close monitoring of thyroid hormones; in the hypothyroid phase introduce replacement therapy (even with low FT3 and FT4 and normal TSH) (b) Graves' disease should be managed as per current guidelines
	3	Severe symptoms; limiting self-care ADL; hospitalization indicated		– Hold ICIs with grade $\geq 3$ . Restart ICIs after resolution of symptoms to grade 2 or better
	4	Life threatening consequences; urgent intervention indicated		
Adrenal insufficiency	1	Life-threatening consequences; urgent interventions Indicated	– Usually steroid replacement is not indicated	– Continue ICIs
	2	Moderate, minimal; local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL		– Start hydrocortisone 15–20 mg/d until patient is stable under treatment, before resuming immunotherapy
	3	Severe symptoms; limiting self-care ADL; hospitalization indicated		– Hold ICIs with grade $\geq 3$
	4	Life threatening consequences; urgent intervention indicated		– If in adrenal crisis start with stress dose CCS (and iv fluids), as per current guidelines; rule out sepsis
Type 1 diabetes mellitus	1	Life-threatening consequences; urgent interventions Indicated	– Usually steroid replacement is not indicated	– Continue ICIs – Provide patient education on diet and lifestyle modification, and blood glucose testing
	2	Moderate, minimal; local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL		– Therapy as per guidelines
	3	Severe symptoms; limiting self-care ADL; hospitalization indicated		– T1DM with ketoacidosis: hold ICIs, hospitalize and treat as per standard guidelines

Table 1. Continued 2

Endocrine IRAEs	CTCAE grade <sup>a</sup>	CTCAE description	Corticosteroids treatment	Clinical management
	4	Life threatening consequences; urgent intervention indicated		– T1DM without ketoacidosis: hold ICIs for hyperglycaemia $\geq 3$ , treat with insulin and continue ICIs when patient recovers to grade 1

<sup>a</sup>Grade of IRAEs has been estimated according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grading scale; grade 5 relates to death for each IRAE.

ADL: activities of daily living, CCS: corticosteroid, FT4: free thyroxine, ICIs: immune checkpoint inhibitors, MRI: magnetic resonance imaging, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, T1DM: type1 diabetes mellitus, TSH: thyroid stimulating hormone

다고 여겨진다.<sup>31,32)</sup>

미국립보건원은 면역관문억제제 사용 중 발생한 혈당 이상에 대해서, 공복혈당 100-160 mg/dL 이내에서는 생활습관 교정을 통한 혈당조절을 권고하며, 공복혈당 161 mg/dL 이상부터는 가이드라인에 따른 당뇨 치료를 하도록 하고 1형 당뇨병과 케톤산증이 동반된 경우 또는 1형 당뇨병에서 케톤산증이 없으나 공복혈당 250 mg/dL을 초과하는 경우는 면역치료제 중단 및 인슐린 치료를 권고하고 있다(Table 1).

#### 4) 부갑상선염(Parathyroiditis)

전이된 흑색종으로 nivolumab과 ipilimumab을 투약 하였던 73세의 남성에서 투약 1.5개월 후 저칼슘혈증과 고인산혈증, 측정되지 않는 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)수치를 보여 부갑상선기능저하증을 진단받은 환자의 증례가 처음 보고되었으며<sup>33)</sup> 정확한 발생 빈도 및 위험인자는 추가 자료가 필요한 실정이다.

#### 내분비계 면역관련 이상반응과 종양 치료반응과의 상관관계

면역치료제의 작용기전에 따라 차이는 있겠지만 면역관문억제제의 경우 암에 대응하는 면역체계를 활성화시키는 결과로 이어지기 때문에 IRAE의 발생은 면역관문억제제의 좋은 치료 성과와 관계가 있을 것이라는 기존의 연구들이 있었다. Iindini 등<sup>34)</sup>은 진행된 병기의 흑색종(melanoma) 환자 173 명에게 PD-1 억제제(nivolumab 또는 pembrolizumab)를 투약한 연구에서 IRAE의 발생이 무진행 생존기간(progression free survival, PFS) 및 전생존기간(overall survival, OS)의 향상과 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다. Ricciuti 등<sup>35)</sup>은 비소세포폐암 173명의 환자들에게 nivolumab을 투약한 연구에서 2단계 이상의 IRAE가 발생한 경우 이 환

자들에서 통계적으로 유의하게 무진행 생존기간과 전생존기간의 향상이 있음을 보고하였다. Abu-Sbeih 등<sup>36)</sup>은 진행된 병기의 암환자 427명에게 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제를 투약한 환자들에서 IRAE가 발생한 경우 그렇지 않은 환자들에 비해 유의한 전생존기간의 향상이 있음을 보여주었다. 하지만 연구별로 암종이나 사용한 면역치료제의 종류가 다르고 또한 치료 성적의 상관관계와 관련된 IRAE가 내분비계 IRAE 뿐만 아니라 다른 장기의 IRAE를 포함한 연구들이 다수로, 그 결과 또한 상이하여 다양한 암종에서 내분비계 IRAE의 발생이 면역치료제의 좋은 치료성과 연관성이 있다고 결론짓기는 어려우며 후속연구가 필요한 실정이다.

## 결론

진행된 병기의 고형암의 치료로 암면역치료제는 현재보다 더 많은 사용이 기대된다. 아직까지 암면역치료제로 인한 다양한 IRAE의 발생빈도, 기전, 질병 경과 및 중증도, 종양치료 성과와의 연관성이 명확히 밝혀지지 않아 면역치료제 투약 시 이에 대한 충분한 고려가 필요하다. 현재 많이 사용되고 있는 PD-1/PD-L1 억제제 및 CTLA-4 억제제의 경우에는 갑상선기능이상 및 뇌하수체염의 발생빈도가 높게 보고되고 있어 이에 대한 치료 전 뇌하수체, 갑상선호르몬 이상의 평가 및 정기적인 경과 관찰, 적극적인 관리가 필요하다 하겠다.

**중심 단어:** 프로그램 세포사멸 수용체1, 프로그램 세포사멸 수용체 리간드1, 세포독성 T 림프구 관련 항원4, 면역관련 이상반응.

## References

- Ott PA, Hodi FS, Robert C. *CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients*. *Clin Cancer Res* 2013; 19(19):5300-9.
- Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, Wu Y, Carroll PV. *Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(3): 331-9.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-54.
- Guaraldi F, La Selva R, Sama MT, D'Angelo V, Gori D, Fava P, et al. *Characterization and implications of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors in real-life clinical practice: a long-term prospective study from a referral institution*. *J Endocrinol Invest* 2018;41(5):549-56.
- Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P. *Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy*. *J Endocrinol Invest* 2018;41(6):625-38.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. *Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma*. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
- Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. *Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma*. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):4078-85.
- Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. *Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes*. *Pituitary* 2010;13(1):29-38.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. *N Engl J Med* 2010;363(8): 711-23.
- Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. *Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution*. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(2):371-81.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. *Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma*. *N Engl J Med* 2015; 373(1):23-34.
- Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, et al. *Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(4):614-20.
- de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, et al. *Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab*. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4431-9.
- Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. *Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies*. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):1738-41.
- Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, Hu MI, Thosani S, Lavis VR, et al. *Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors*. *Thyroid* 2018;28(10):1243-51.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbone F, Postel-Vinay S, et al. *Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review*. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
- Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. *Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3193-8.
- Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbe C, Hodi FS. *Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma*. *Cancer* 2013;119(9):1675-82.
- Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, Giugliano D, Esposito K, Bellastella A, et al. *Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects*. *Pituitary* 2016;19(6):625-42.
- Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. *Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4):1361-75.
- Marlier J, Cocquyt V, Brochez L, Van Belle S, Kruse V. *Ipilimumab, not just another anti-cancer therapy: hypophysitis as side effect illustrated by four case-reports*. *Endocrine* 2014;47(3): 878-83.
- Iglesias P. *Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: clinical behavior and therapeutic approach*. *Eur J Intern Med* 2018;47:6-13.
- Laurent S, Queirolo P, Boero S, Salvi S, Piccioli P, Boccardo S, et al. *The engagement of CTLA-4 on primary melanoma cell lines induces antibody-dependent cellular cytotoxicity and TNF-alpha production*. *J Transl Med* 2013;11:108.
- Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. *Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody*. *Sci Transl Med* 2014;6(230):230ra45.
- Min L, Ibrahim N. *Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1(3):e15.
- Howard SA, Krajewski KM, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, Tirumani SH, Shinagare AB, et al. *A new look at toxicity in the era of precision oncology: imaging findings, their relationship with tumor response, and effect on metastasectomy*. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207(1):4-14.
- Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, Hagopian WA, Martins R, Palmer JP, et al. *Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38(9):e137-8.
- Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H,

- Lupsa B, et al. *Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. Diabetes Care* 2015;38(4):e55-7.
- 29) Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, Peggs KS, Quezada SA, Larkin J. *Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. Cancer Immunol Immunother* 2015;64(6):765-7.
- 30) Gaudy C, Clevy C, Monestier S, Dubois N, Preau Y, Mallet S, et al. *Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. Diabetes Care* 2015;38(11):e182-3.
- 31) Lowe JR, Perry DJ, Salama AK, Mathews CE, Moss LG, Hanks BA. *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.
- 32) Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. *A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. Cancer Immunol Immunother* 2017;66(1):25-32.
- 33) Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, Yeung SJ. *Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. Am J Emerg Med* 2017;35(7):1039 e5- 7.
- 34) Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Prisciandaro M, Randon G, De Braud F, et al. *Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(2):511-21.
- 35) Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. *Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(2): 479-85.
- 36) Abu-Sbeih H, Tang T, Ali FS, Johnson DH, Qiao W, Diab A, et al. *The impact of immune checkpoint inhibitor-related adverse events and their immunosuppressive treatment on patients' outcomes. J Immunother Precis Oncol* 2018;1(1):7-18.
- 37) Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, et al. *Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Gut* 2018;67(11):2056-67.
- 38) Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, Trimboli P, Giovanella L, Trimarchi F, et al. *Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know). J Endocrinol Invest* 2019;42(7):745-56.