

# Immunterapi med checkpointhæmmere og endokrinologiske bivirkninger

Line Bisgaard Jørgensen<sup>1</sup>, Lars Bastholt<sup>2</sup> & Knud Yderstræde<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital  
2) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V05170362

Immunterapi har været anvendt til behandling af cancer i Danmark gennem de seneste par årtier. Det store gennembrud kom dog primært, da de første immuncheckpointantistoffer blev udviklet. Ipilimumab var det første immuncheckpointantistof, og det blev godkendt til behandling af metastaserende malignt melanom i 2011. Siden fulgte i 2015 godkendelse af de første *programmed cell death* (PD)-1-antistoffer (nivolumab, pembrolizumab) til behandling af malignt melanom, renalcellecarcinom, ikkesmåcellet lungecancer, planocellulært hoved-hals-kraft og Hodgkins lymfom [1, 2].

Ipilimumab er et monoklonalt antistof, som binder sig til og hæmmer cytotoxisk T-lymfocytantigen-4 (CTLA-4), hvilket medfører at T-lymfocytterne forbliver aktive. PD-1 er en immuncelleoverfladereceptor på T-lymfocytterne, som ved binding til liganderne (L) PD-L1 og PD-L2 fører til inaktivering af den aktiverede T-lymfocyt. PD-1-antistofferne forhindrer interaktionen mellem PD-1-receptoren og liganderne, hvilket medfører, at T-lymfocytterne forbliver aktive [1, 3].

I studier er der påvist en betydelig længere overlevelse hos patienter med dissemineret cancer ved behandling med immuncheckpointantistoffer end ved konventionel behandling. Behandlingen giver dog også en række immunrelaterede bivirkninger herunder colitis, hepatitis, pneumonitis, dermatitis og hormonelle dysfunktioner.

Formålet med denne artikel er med fokus på inci-

dens, klinisk præsentation, behandling og prognose at give et overblik over de endokrinologisk relaterede bivirkninger, herunder hypofysitis, primær binyrebarkinsufficiens, primær thyroideasygdom og diabetes mellitus, ved behandling med immuncheckpointantistoffer.

## HYPOFYSITIS

Incidensen af hypofysitis i forbindelse med behandling med ipilimumab varierer fra 0,4% til 17% [1, 3, 4]. I et oversigtsarbejde har man angivet en samlet vurdering af incidensen til 9,1% ved inklusion af studier med 2.017 patienter. Bivirkningsfrekvensen ved anvendelse af anti-PD-1 er på samme niveau, hvis behandlingen udstrækkes til 6-7 måneder. Indikationen herfor er cancerprogression. Ved korterevarende behandling med anti-PD-1 er bivirkningsfrekvensen fundet at være lavere [3, 5].

Af **Tabel 1** fremgår de kliniske karakteristika hos 139 patienter, som fik hypofysitis under behandling med ipilimumab. Disse er detaljeret beskrevet i litteraturen [4, 6-10]. Hypofysitis forekommer hyppigere hos mænd (70%) end hos kvinder i modsætning til idiopatisk autoimmun hypofysitis, som primært ses hos kvinder [1].

Symptomerne ved hypofysitis er variable. Hyppigst ses hovedpine, træthed, kraftsløshed, synsforstyrrelser, nedsat appetit, kvalme og opkastninger. En del af de nævnte symptomer har karakter af generelle manifestationer, som kan forveksles med symptomerne ved cancersygdommen, komorbiditet eller bivirkninger af anden medicin, hvilket kan være en medvirkende årsag til forsinkelse af diagnose og behandling.

Diagnosen hypofysitis stilles biokemisk ved måling af samtlige hypofysehormoner (**Tabel 2**). Billeddiagnostisk foranstalttes en MR-skanning af hypofysen. Denne kan støtte diagnosen, men fund af normale forhold ved en skanning udelukker ikke hypofysitis. I studierne [4, 7, 11] havde omkring 60% af patienterne tegn på mild eller moderat forstørrelse af hypofysen og hypofysestilken.

Således anbefales en bred tilgang til denne patientgruppe i form af klinisk vurdering, biokemisk udredning og billeddiagnostik.

De hyppigste hormonakser, som man fandt påvirket

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Immuncheckpointantistoffer er en ny banebrydende behandling i onkologien. Der knytter sig imidlertid en række immunrelaterede bivirkninger til behandlingen.
- ▶ De hyppigste endokrinologisk relaterede bivirkninger er hypofysitis, primær thyroideasygdom, diabetes mellitus og mere sjældent primær binyrebarkinsufficiens. Der anbefales tæt monitorering af hormonstatus og glykæmisk niveau.
- ▶ Kombinationsbehandling med anti-cytotoxisk T-lymfocytantigen-4 og *anti-programmed cell death-1* har vist sig at være mere effektivt i cancerbehandlingen, men har også vist en mulig additiv effekt på de endokrinologisk relaterede bivirkninger. Der er derfor behov for tæt monitorering af denne gruppe af patienter.

ved denne form for hypofysitis, var binyre- og thyroideaaksen hos hhv. 79% og 83%. Gonadeaksen var påvirket hos 58%, og prolaktinniveauet var enten forhøjet eller nedsat hos 26%. Væksthormonerne og *insulin-like growth factor-1* blev kun målt i få tilfælde.

Det er uafklaret, om udviklingen af hypofysitis er dosisafhængig, da studierne viser modstridende resultater [3]. I en randomiseret kontrolleret undersøgelse blev 727 patienter randomiseret til behandling med

ipilimumab med en dosis på 3 mg/kg eller 10 mg/kg [12]. I undersøgelsen fandt man ti tilfælde af hypofysitis i gruppen, der fik en dosis på 10 mg/kg (3%), og syv tilfælde i gruppen, der fik en dosis på 3 mg/kg (2%). I en retrospektiv undersøgelse med 17 patienter, der havde hypofysitis og var i behandling med ipilimumab, fandt man ingen forskel på effekten af en dosis på 3 mg/kg og en dosis på 10 mg/kg [4]. Af Tabel 1 fremgår det, at flertallet af de patienter, der fik hypofysitis, fik en dosis på 3 mg/kg. Diagnosen blev stillet ca. ti uger efter, at de havde fået den første dosis ipilimumab, hvilket kunne tyde på en akkumulerende effekt.

Den primære behandling ved hypofysitis er glukokortikoider og herudover behandling af den nedsatte hypofysefunktion. Ved akut binyrebarkinsufficiens kan der være behov for intravenøs behandling med hydrocortison (100 mg), hvis patienten er akut påvirket, og senere skift til hydrocortison i tabletform.

I et studie foretog man kontrol-MR-skanning af hypofysen og fandt en normalisering af hypofysestørrelsen hos de fleste patienter inden for 1-2 måneder [4]. På trods af dette er der kun set en hel eller delvis gendannelse af hypofysefunktionen i 35 tilfælde (30%), for så vidt angår thyroideaaksen, 28 tilfælde (35%) i gonadeaksen og kun tre tilfælde i binyreaksen. De fleste patienter, der har sekundær binyrebarkinsufficiens, skal derfor forvente livslang substitutionsbehandling.

### PRIMÆR BINYREBARKINSUFFICIENS

Primær binyrebarkinsufficiens er en sjælden, men alvorlig bivirkning af behandling med checkpointinhibitorer. Der er muligvis en underdiagnosticering af binyrebarkinsufficiens, som skyldes hyppigheden af

**TABEL 1**

Klinisk karakteristika af patienterne med hypofysitis efter behandling med ipilimumab (N = 139).

Patienter	
Køn, n (%) [ikkeangivet: 2]	
Mand	97 (70)
Kvinde	40 (29)
Alder, år, gennemsnit (spændvidde)	60 (31-82)
Cancertype	
Malignt melanom, n (%)	132
Prostatacancer, n (%)	3
Renalcellekarcinom, n (%)	4
Tid fra 1. dosis af ipilimumab til diagnose, uger, gennemsnit (spændvidde)	10 (3-36)
Ipilimumab	
Dosis, n (%) [med alternativ dosis eller ikkeangivet: 13]	
3 mg/kg	78 (56)
10 mg/kg	48 (35)
Serier, n, gennemsnit (spændvidde)	4 (1-16)
Hormonakser involveret, n (%)	
Binyre	110 (79)
Thyroidea	115 (83)
Gonade	80 (58)
Prolaktin	26 <sup>a</sup> (19)
Væksthormon	9 (6)
MR-skanning af hypofysen, n (%) [ikkeangivet: 10]	
Normal	34 (26)
Tegn på hypofysitis	95 (74)
Gendannelse af hypofysefunktionen, n (%)	
Binyre	3 (3)
Thyroidea	35 (30)
Gonade	28 (35)
Symptomer, n (%)	
Hovedpine	67 (48)
Træthed	48 (35)
Kraftsløshed	10 (7)
Nedsat appetit	15 (11)
Kvalme/opkastninger	21 (15)
Synsforstyrrelser	9 (6)
Mental påvirkning	7 (5)
Varme og kuldeintolerance	10 (7)
Svimmelhed	8 (6)
Hyponatriæmi	8 (6)

a) 2 forhøjet, 4 nedsat.

**TABEL 2**

Biokemisk aktivitet ved hypofysitis inddelt efter hormonakserne.

Hormonakse	Laboratorieprøve	Aktivitet
Binyre	ACTH	↓↑→
	Kortisol	↓
Thyroidea	TSH	↓
	Frit T3	↓
	Frit T4	↓
Gonade	FSH	↓
	LH	↓
	Østradiol	↓
	Testosteron	↓
Prolaktin	Prolaktin	↓↑
Væksthormon	GH	↓
	IGF-1	↓

ACTH = adrenokortikotrop hormon; FSH = follikelstimulerende hormon; GH = væksthormon; IGF = *insulin-like growth factor*; LH = luteiniserende hormon; T3 = liothyronin; T4 = levothyroxin; TSH = thyroidea stimulerende hormon.

prednisolonbehandling hos denne patientgruppe [6]. Symptomerne ved binyrebarkinsufficiens er desuden generelle og vanskelige at differentiere fra cancersygdommen. Den primære binyrebarkinsufficiens sker for-

mentlig på grund af adrenalitis. Der foreligger flere sygehistorier, hvor man ved CT har fundet en eller flere homogent forstørrede binyrer, som ved senere kontrolskanninger var normaliserede i størrelse [13, 14].



TABEL 3

Oversigt over biokemisk aktivitet ved de forskellige thyroideasygdomme i forbindelse med behandling med immuncheckpointantistoffer.

	TSH	T3/T4	Anti-TPO	TRAB
<i>Hypothyroidisme</i>				
Tyroiditis	↑	-/↓	(+)	-
Hashimotos	↑	-/↓	(+)	-
Hypofysær	↓	-/↓		
<i>Hypertyroidisme</i>				
Graves' sygdom	↓	↑/↑	-	(+)
Tyroiditis	↓	↑/↑	(+)	-

T3 = liothyronin; T4 = levothyroxin; TPO = thyroideaeroxidase; TRAB = TSH-receptorantistof; TSH = thyroideaestimulerende hormon.

(+) = Autoantistofferne kan være tilstede, men er ikke afgørende for diagnosen.



TABEL 4

Klinisk karakteristisk af patienterne med diabetes mellitus efter behandling med immun checkpointantistoffer (N = 25).

Patienter	
<i>Køn, n [ikkeangivet: 4]</i>	
Mand	9
Kvinde	12
Alder, år, gennemsnit (spændvidde)	62 (40-78)
<b>Cancerdiagnoser, n [ikkeangivet: 1]</b>	
Malignt melanom	16
Lunsecancer	5
Renalcellekarcinom	1
<i>Sarcomatoid squamous cell carcinoma</i> i kæben	1
Hodgkins lymfom	1
<b>Immunterapi [ikkeangivet: 3]</b>	
Nivolumab, n	13
Pembrolizumab, n	8
Ipilimumab, n	1
Tid efter 1. dosis, uger, gennemsnit (spændvidde)	13 (1-52)
[ikkeangivet: 4]	
<b>Diabetesdiagnose, n [ikkeangivet: 6]</b>	
Ketoacidose	11
Hyperglykæmi	8
<b>Positive autoantistoffer, n [ikkeangivet: 5]</b>	
GAD65	10
IA2/ICA512	4
Lavt C-peptidniveau, n [ikkeangivet: 7]	18
HbA <sub>1c</sub> -koncentration, %, gennemsnit (spændvidde)	8,0 (6,3-9,8)
[ikkeangivet: 10]	

GAD = glutamatdecarboxylase; HbA<sub>1c</sub> = glykeret hæmoglobin; IA = islet antigen; ICA = islet cell autoantigen.

## PRIMÆR THYROIDEADYSFUNKTION

Det er vigtigt at skelne mellem primær og sekundær thyroideasygdom som beskrevet ovenfor. Ved primær hypothyroidisme ses forhøjet niveau af thyroideaestimulerende hormon (TSH) og lavt til normalt niveau af frit thyroxin (T4), og ved sekundær hypothyroidisme ses lavt til normalt TSH- og lavt frit T4-niveau (Tabel 3). Ved kritisk sygdom kan T3-niveauet være lavt til trods for normal thyroideaefunktion (lavt T3-syndrom) og kan derfor oftest ikke anvendes til at stille diagnosen med hos patienter med cancer [15]. Ved hypertyroidisme ses lavt TSH-niveau og forhøjet frit T4- og/eller frit T3-niveau [3].

Primær hypothyroidisme er beskrevet med en incidens på 5,2-5,9% ved behandling med ipilimumab og en samlet incidens på 5,9% ved behandling med PD-1-hæmmere. Man har kun i få studier foretaget en detaljeret beskrivelse af de patienter, som fik hypothyroidisme [3, 16]. Orlov *et al* har beskrevet ti tilfælde med udvikling af tyroiditis under behandling med PD-1-antistoffer [17]. Seks af disse blev diagnosticeret med hypertyroidisme 3-6 uger efter første dosis af anti-PD-1, og efter fire uger overgik de til hypothyroid fase. I den hypertyroide fase havde patienterne kortvarigt behov for betablokkerbehandling. De sidste fire patienter blev diagnosticeret med hypothyroidisme 6-8 uger efter, at de havde fået første dosis af anti-PD-1, uden dokumenteret hypertyroid fase. Seks af patienterne var positive for thyroideaeroxidaseantistoffer. Seks måneder efter diagnosen havde alle patienterne fortsat behov for behandling af hypothyroidisme. I et andet studie med ti patienter, der havde fået hypothyroidisme efter behandling med checkpointantistoffer, havde otte ligeledes fortsat behov for behandling for hypothyroidisme efter seks måneder [16]. Det skal dog understreges, at det ikke er beskrevet, om der er forsøgt seponering af den medicinske behandling af hypothyroidisme.

Hypertyroidisme er registreret hos 1,0-4,7% af patienter, der var i behandling med PD-1-antistoffer [3]. Hypertyroidisme ses primært i forbindelse med tyroiditis, hvor patienterne er i den hypertyroide fase, men der er også beskrevet enkelte tilfælde med Graves' sygdom [18-20]. Fravær af positive thyroideaautoantistoffer peger i retning af tyroiditis. Tyroitoxikose kan i sjældne tilfælde debutere med tyroitoxisk krise, som er en livstruende tilstand. I en sygehistorie blev en patient med dissemineret malignt melanom indlagt med højfebrilia, takykardi, kvalme og opkastninger en måned efter påbegyndt kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab. Patienten blev behandlet i in-

tensivt regi med glukokortikoider, betablokkere og antityroid medicin [21].

### DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus er en sjælden, men alvorlig bivirkning af behandling med immuncheckpointantistoffer. Indtil nu er der beskrevet 23 tilfælde af akut udviklet diabetes under behandling med anti-PD-1 (nivolumab og pembrolizumab), et tilfælde under monoterapi med ipilimumab og et enkelt tilfælde under kombinationsbehandlingen med ipilimumab og nivolumab (Tabel 4) [22-27]. Stort set lige mange kvinder og mænd i alderen 40-83 år (gennemsnit 63 år) fik diabetes. Tilstanden er karakteriseret ved insulinopeni, og alle patienterne havde lavt C-peptidniveau ved debut. De havde derfor alle behov for insulinbehandling på diagnose-tidspunktet.

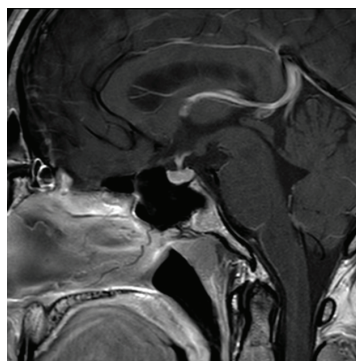
Diabetesdebuten varierede fra en uge til et år efter påbegyndelse af behandlingen med anti-PD-1 [23]. Halvdelen af patienterne debuterede med diabetisk ketoacidose. De resterende blev diagnosticeret med svær hyperglykæmi med eller uden symptomer, eller diagnosen var ikke detaljeret beskrevet.

Koncentrationen af glykeret hæmoglobin ( $HbA_{1c}$ ) varierede fra 6,3% til 9,8%. Mange af patienterne havde lavt  $HbA_{1c}$ -niveau, hvilket tyder på en hurtig udvikling af tilstanden. 50% af patienterne var positive for autoantistofferne glutamatdecarboxylase 65 og *islet antigen 2*. Årsagen til udviklingen af akut diabetes ved anti-PD-1-behandling er ukendt, men forløbene tyder i retning af en autoimmun udløsende årsag.

I en sygehistorie med akut udvikling af diabetes mellitus under behandling med pembrolizumab blev det forsøgt at gendanne betacellefunktionen ved behandling med glukokortikoider, dog uden effekt [25]. Ingen af de øvrige patienter genvandt betacellefunktionen [22-24].

### KOMBINATIONSBEHANDLING

I de senere år er der udført kliniske studier af kombinationsbehandling med anti-PD-1 og anti-CTLA-4 over for monoterapi [28-30]. De to antistoffer virker på to forskellige receptorer i immunsystemet og har derfor en mulig synergistisk effekt på cancerudviklingen, men der er også risiko for øget bivirkningsfrekvens ved behandlingen. I et fase III-studie, hvor kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab blev sammenlignet med monoterapi, blev der fundet en signifikant øget progressionsfri overlevelse på 11,5 måneder ved kombinationsbehandling, 2,9 måneder ved behandling med ipilimumab og 6,9 måneder ved behandling med nivolumab [29]. Men der blev også observeret flere behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 ved kombinationsbehandling end ved monoterapi med nivolumab og ipilimumab på hhv. 55,0%, 16,3% og 27,3%.



MR-skanningsbillede af hypofysen kan anvendes til bekræftelse af diagnosen hypofysitis.

Byun *et al* har samlet resultaterne af tre store kliniske studier med kombinationsbehandling, og de fandt, at den samlede incidens af hypothyroidisme var 13,9%, hyperthyroidisme 8,0%, hypofysitis 8,0% og primær binyrebarkinsufficiens 5,4% [3]. Dette tyder på en additiv effekt på de endokrinologisk relaterede bivirkninger ved kombinationsbehandlingen.

### KONKLUSION

Immunterapi har igennem de seneste år givet et gennembrud i behandlingen af metastaserende cancer og ført til øget overlevelse, men til behandlingen knytter der sig også en lang række bivirkninger, hvoraf mange er alvorlige. De endokrinologisk relaterede bivirkninger er især hypofysitis, primær thyroideasygdom, insulinopen diabetes og mere sjældent primær binyrebarkinsufficiens. I de seneste få år er der desuden publiceret studier med kombinationsbehandling, og disse viser en øget bivirkningsfrekvens. Der anbefales derfor tæt monitorering af hormonstatus og glykæmisk niveau under og op til et år efter behandling med CTLA-4- og PD1-antistoffer.

### SUMMARY

Line Bisgaard Jørgensen, Lars Bastholt & Knud Yderstræde:

Immune checkpoint inhibitors and endocrinological side effects

Ugeskr Læger 2017;179:V05170362

Immune checkpoint inhibitors including anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 and anti-programmed cell death-1 have revolutionized cancer therapy but have also induced serious immune-related adverse events including hormonal dysfunction. The objective of this review is to characterize the incidence, clinical presentation, management and prognosis of the endocrine-related adverse events including hypophysitis, thyroid dysfunction and diabetes mellitus. Combination therapy is associated with an increased risk of adverse events. We recommend close monitoring of the hormone levels and glycaemic status during and a year after treatment.

**KORRESPONDANCE:** Line Bisgaard Jørgensen.

E-mail: line.bisgaard.joergensen@rsyd.dk

**ANTAGET:** 6. september 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 4. december 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

Oplysning om supplerende artikler i Tabel 1 og Tabel 4 kan fås hos forfatterne.

#### LITTERATUR

- Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016;19:82-92.
- Fløe LE, Svane IM, Bastholt L et al. Immuncheckpointantistoffer øger overlevelsen for patienter med metastatisk melanom. *Ugeskr Læger* 2016;178:v01160070.
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM et al. Cancer immunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:195-207.
- Faje AT, Sullivan R, Lawrence D et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4078-85.
- Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Eng J Med* 2015;372:2521-32.
- 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.
- Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2015;21:749-55.
- Blansfield JA, Beck KE, Tran K et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother* 2005;28:593-8.
- Lam T, Chan MM, Sweeting AN et al. Ipilimumab-induced hypophysitis in melanoma patients: an Australian case series. *Int Med J* 2015;45:1066-73.
- 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.
- Albarell F, Gaudy C, Castinetti F et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015;172:195-204.
- Ascierto PA, del Vecchio M, Robert C et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017;18:611-22.
- Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:e15.
- Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P et al. Ipilimumab-induced adrenalitis: a possible pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nuclear Med* 2015;40:e518-9.
- Economidou F, Douka E, Tzanela M et al. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)* 2011;10:117-24.
- Alhousseini M, Samantray J. Hypothyroidism in cancer patients on immune checkpoint inhibitors with anti-PD1 agents: insights on underlying mechanisms. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125:267-9.
- Orlov S, Salari F, Kashat L et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015;100:1738-41.
- Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A et al. Treatment of ipilimumab induced Graves' disease in a patient with metastatic melanoma. *Case Rep Endocrinol* 2016;2016:2087525.
- Borodic G, Hinkle DM, Cia Y. Drug-induced graves disease from CTLA-4 receptor suppression. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27:e87-e88.
- Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol* 2011;164:303-7.
- McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep* 2016;2016:10.1136/bcr-2016-214603.
- Gaudy C, Clevy C, Monestier S et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. *Diabet Care* 2015;38:e182-e183.
- Hughes J, Vudattu N, Sznoł M et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabet Care* 2015;38:e55-e57.
- 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;64:765-7.
- Aleksova J, Lau PK, Soldatos G et al. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2016217454.
- Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76:997-1004.
- Lowe JR, Perry DJ, Salama AK 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.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *New Engl J Med* 2015;372:2006-17.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New Engl J Med* 2015;373:23-34.
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med* 2013;369:122-33.