

# Management imunitně podmíněné endokrinopatie při protinádorové léčbě checkpoint inhibitory

## Management of Immune-Related Endocrinopathies in Anticancer Treatment with Checkpoint Inhibitors

Lakomý R.<sup>1</sup>, Poprach A.<sup>1</sup>, Kazda T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

Moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory se stala základním pilířem v léčbě řady nádorů. Klinický efekt je často doprovázen imunitně podmíněnými vedlejšími účinky. Jedná se principiálně o zcela jiný typ nežádoucích účinků vycházející z vlastní podstaty léčby. S rostoucím počtem léčených pacientů přibývá i četnost vedlejších účinků. Situace se stává ještě složitější s příchodem kombinované imunoterapie. I když byla dobře popsána kinetika nástupu a trvání této specifické toxicity, je třeba dbát zvýšené opatrnosti. V klinické praxi se často objevují případy s atypickými průběhy. Neznalost problematiky pak může vést k podcenění příznaků a poškození pacienta. Imunitně podmíněné vedlejší účinky se vyznačují svojí variabilitou, postižen může být kterýkoliv orgán. Vedle kožní, střevní a jaterní toxicity je imunitně podmíněná endokrinopatie další poměrně frekventní toxicitou. Nejčastěji bývá postižena štítná žláza, hypofýza a nadledviny. Symptomy nastupující endokrinopatie bývají často nespecifické, což může dělat potíže při diferenciální diagnostice. Většina toxicit je naštěstí stupně 1 a 2, ale v běžné klinické praxi musíme být připraveni na život ohrožující stavy, jako je nadledvinová krize nebo diabetes mellitus I. typu s ketoacidózou. Podání vysokých dávek kortikoidů s cílem zachránit funkci endokrinní žlázy je sporné. Základem léčby je dlouhodobá hormonální substituce, protože imunitně podmíněné endokrinopatie jsou na rozdíl od jiných toxicit často nevratné. Důležitá je úzká spolupráce s endokrinologem.

### Klíčová slova

imunoterapie – léková toxicita – hypofyzitida – tyroiditida

### Summary

Modern immunotherapy with checkpoint inhibitors has become the backbone treatment for many cancers. However, it is often accompanied by immune-related side effects, which may differ depending on the nature of the treatment. The frequency of adverse reactions increases with the number of patients receiving immunotherapy. The situation has become even more difficult with the advent of combination immunotherapy. Although the kinetics of the onset and duration of toxicity have been well described, caution should be exercised. In clinical practice, cases with atypical courses often occur. Ignorance of the problem can lead to underestimation of symptoms and damage to the patient. Immune-related side effects are variable and any organ can be affected. In addition to skin, intestinal and liver toxicity, immune-related endocrinopathy is another relatively frequent toxicity. Thyroid, pituitary and adrenal glands are most commonly affected. Symptoms of endocrinopathy are often nonspecific, which may complicate a differential diagnosis. Fortunately, most toxicities are grade 1 and 2; however, in routine clinical practice, care must be exercised to detect the onset of life-threatening toxicity such as an adrenal crisis or type 1 diabetes mellitus with ketoacidosis. It is unclear whether high doses of corticosteroids are effective in preserving endocrine gland function. Long-term hormone replacement therapy is essential because immune-related endocrinopathy is often irreversible, unlike other immune-related toxicities. Close cooperation with an endocrinologist is therefore very important.

### Key words

immunotherapy – drug toxicity – hypophysitis – thyroiditis

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: lakomy@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 10. 2019

Přijato/Accepted: 11. 11. 2019

doi: 10.14735/amko202015

## Úvod

Endokrinní toxicita v souvislosti s moderní imunoterapií onkologických onemocnění často probíhá pod obrazem nespecifických potíží. Ve většině případů není závažná, nevyžaduje delší přerušování nebo ukončení léčby a je zvládnutelná hormonální substituční. Jsou však situace, kdy pacient může být v ohrožení života. Mortalita je ve srovnání s jinými imunitně podmíněnými nežádoucími účinky naštěstí nízká (< 5 % všech endokrinopatií) [1]. Cílem příspěvku je poukázat na nejčastější typy endokrinní toxicity u moderní imunoterapie a shrnout základní doporučení z pohledu diagnostiky a léčby.

## Kazuistika pacienta s imunitně podmíněnou hypofyzitidou se sekundárním útlumem tyreotropní, adrenokortikotropní a gonadotropní osy

Pacient ve věku 64 let, původně s nízké rizikovým maligním melanomem zad, po primární excizi (pT1aN0M0), byl referován na našem pracovišti v říjnu 2017 ke zvážení další léčby po radikálním odstranění intrazitní podkožní metastázy nad pravým žeberním obloukem. Pacient byl v klinicky výborném výkonnostním stavu, bez laboratorních anomálií a s vyloučením možného duplicitního melanomu. Z interních komorbidit byl pacient zatížen pouze arteriální hypertenzí. V polovině listopadu 2017 byla zahájena adjuvantní léčba s nivolumabem + ipilimumabem/placebem v rámci klinické studie CA209-915. Přibližně po 4 měsících od započetí léčby se pacient dostavil ke kontrole pro několik dnů rozvíjející se těžkou únavu, celkovou slabost, nechutenství a návaly horka s bolestí hlavy. Ze základního objektivního vyšetření dominovalo zpomalené psychomotorické tempo a arteriální hypotenze. Laboratorně i klinicky nebyly přítomny známky infektu. Vzhledem k podezření na projev nežádoucího účinku imunoterapie byl pacient přijat k hospitalizaci. Vstupně byl doplněn endokrinologický screening s nálezem útlumu tyreotropní, adrenokortikotropní a gonadotropní osy – tyreotropní hormon (thyroid stimulating hormone – TSH) 0,04 mIU/l (norma 0,35–4,94), volný tyroxin (free T4 – fT4)

11,69 pmol/l (norma 9,01–19,05), adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotrophic hormone – ACTH) < 9,0 ng/l (norma 0–46), kortizol 3 nmol/l (norma 166–507), testosteron 2,27 nmol/l (norma 7,66–24,82). Vstupně proběhlo i neurologické vyšetření – bez známek neurodeficitu svědčícího pro centrální či periferní topiku. V úvodu hospitalizace byla vysazena antihypertenziva, byly podávány infuze s krystaloidy a zahájena kortikoterapie solu-medrolem intravenózně (i.v.) v úvodní dávce 1 mg/kg i.v., po 3 dnech byl převeden na perorální aplikaci prednisonu 1 mg/kg/den. Po nasazení kortikoidů došlo k promptní úpravě klinického stavu pacienta. Cílené vyšetření magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging – MRI) zaměřené na hypofýzu, provedené druhý den po přijetí, neprokázalo patologii. Ve spolupráci s endokrinologem byl postupně vysazován prednison a po 1 měsíci byl pacient převeden na substituční léčbu hydrokortizonem v perorální dávce 30 mg/den (20 mg ráno, 10 mg odpoledne). Současně s touto substituční léčbou i terapie euthyroxem (75 µg/den). Pokračování adjuvantní imunoterapie bylo pro závažnou formu toxicity (stupeň 3) ukončeno. V současné době je pacient (listopad 2019) bez potíží, na chronické substituční terapii hydrokortizonem a euthyroxem. A je nadále bez známek relapsu základního onemocnění.

## Epidemiologie

Incidence endokrinopatií u moderní imunoterapie se napříč studii a různými publikacemi liší. Důvodem mohou být často nespecifické klinické projevy, které se dávají do souvislosti s vlastním onemocněním nebo jiným vedlejším účinkem. Kvůli tomu nemusí být řada endokrinopatií diagnostikována a je zde vysoká pravděpodobnost, že reálná incidence této toxicity je podstatně vyšší.

K nejčastěji primárně postiženým orgánům patří štítná žláza a hypofýza. Postižení hypofýzy je pak důvodem sekundární dysfunkce dalších endokrinních žláz. Převážná většina endokrinopatií je nízkého stupně závažnosti, asymptomatické nebo mírně symptomatické (stupeň 1 a 2), ale mohou se objevit i závažné toxicity vyžadující hospitalizaci

(stupeň 3) a život ohrožující stavy (stupeň 4), jako je nadledvinková krize.

Incidence tyreopatie, stejně jako dalších toxicit, je u ipilimumabu dávkově závislá. Při dávce 3 mg/kg je uváděna v rozmezí 1–5 %, při dávkách 10 mg/kg až 10 % [2–4]. U anti-PD-1 protilátek podávaných v monoterapii (nivolumab, pembrolizumab) je její výskyt vyšší a pohybuje se v rozmezí 5–10 % [5,6]. A ještě vyšší je při kombinaci ipilimumabu a nivolumabu – do 20 % [3]. Vyšší pravděpodobnost rozvoje tyreopatie mají pacienti se vstupně pozitivními autoprotilátkami (např. proti tyreoidální peroxidáze), s anamnézou onemocnění štítné žlázy nebo po prodělané radioterapii na oblast krku [7]. Vyšetření autoprotilátek před zahájením imunoterapie se dnes standardně neprovádí.

Postižení hypofýzy (při hypofyzitidě) je u podávání samotných anti-PD-1 protilátek vzácné. U ipilimumabu v dávce 3 mg/kg jsme se s ní na našem pracovišti již setkali (pravděpodobnost cca 1 %, obr. 1, 2) a určitě s ní musíme počítat při použití kombinace ipilimumabu a nivolumabu (incidence cca 10 %) [2–4].

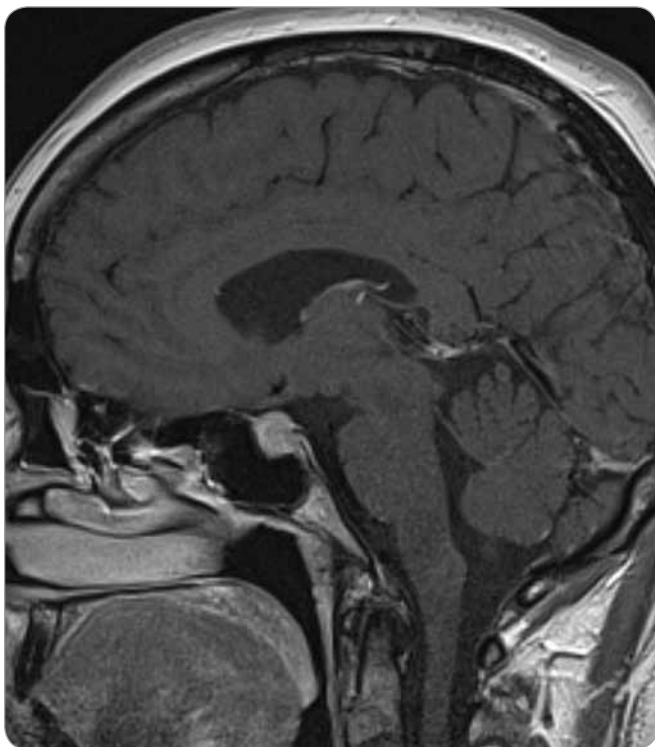
Výskyt dalších endokrinopatií, jako je primární adrenální insuficience, hypoparathyreóza nebo diabetes mellitus I. typu, je vzácný (do 1 %) [8]. Medián doby nástupu endokrinopatií je kolem 3. měsíce od započetí léčby, ale interval je velmi variabilní a k rozvoji může dojít kdykoliv, i za několik měsíců po ukončení imunoterapie. Jedná se o dlouhodobě trvající toxicitu (zvláště hypothyreóza, sekundární insuficience nadledvin), která je často ireverzibilní a může vyžadovat trvalou hormonální substituční léčbu [5,9].

## Klinický obraz a diagnostika

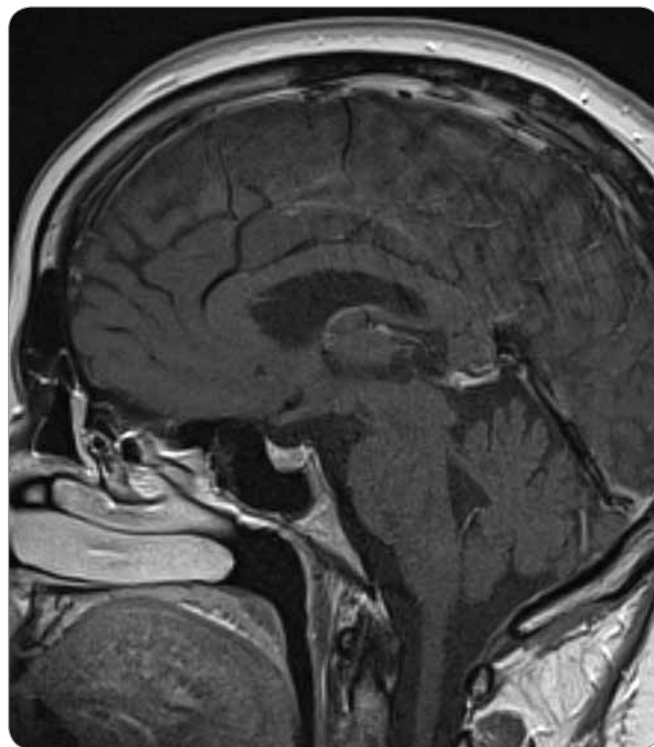
Klinický obraz endokrinopatií je často nespecifický. V rámci diferenciální diagnostiky je nutno vyloučit jinou etiologii potíží (progrese nádorového onemocnění, metastatické postižení endokrinního orgánu, jiná poléková etiologie – např. glukokortikoidy a další).

## Hypertyreóza a hypothyreóza

Postižení funkce štítné žlázy může být primární (častěji po anti-PD-1/L1 protilátkách) nebo sekundární při hy-



Obr. 1. Akutní hypofyzitida po ipilimumabu.



Obr. 2. Regrese otoku hypofýzy po 1 měsíci.

pofyzitidě (častěji po ipilimumabu +/- anti-PD-1 protilátka). Můžeme se setkat s hypertyreózou nebo častější hypotyreózou.

Při hypertyreóze může být v popředí potíží nervozita, neklid, nespavost, tachykardie, srdeční arytmie, teplá vlhká kůže a úbytek na váze. Hypertyreóza často přechází do hypotyreózy (do několika týdnů). Pokud přetrvává hypertyreóza, tak je nutno ve spolupráci s endokrinologem vyloučit Gravesovu-Basedowovu nemoc (protilátky proti TSH receptoru, mladší ženy, orbitopatie, ultrazvuk štítné žlázy s Dopplerem – typická hypervaskularizace). Pro hypotyreózu je naopak typická únava, spavost, zimomřivost, nabírání na váze, deprese, neuropatie, myalgie, suchá kůže, hypomimie, otoky a zácpa.

K základním vyšetřením patří odběr hladiny hormonů – TSH a fT4. Pro vysokou pravděpodobnost vzniku tyreopatie se odběry provádějí pravidelně – vstupně před léčbou, poté 1× měsíčně prvních 6 měsíců léčby, dále je možno interval mezi odběry při absenci klinických potíží prodloužit na 3 měsíce, s nutnou kontrolou i po ukončení imunoterapie (alespoň 6 měsíců). Pro plně vyvinutou

hypertyreózu při tyreoiditidě je typické vysoké fT4 a nízké TSH (negativní zpětná vazba), naopak u primární hypotyreózy je fT4 nízké a TSH vysoké. U sekundární hypotyreózy při hypopituitarismu důsledkem hypofyzitidy je nízké TSH i nízké fT4. Je nutné si uvědomit, že systém stimulací a zpětných vazeb (hypotalamus – hypofýza – štítná žláza) je dynamický a změny v hormonálních hladinách jsou pozvolné (např. ještě normální hladina fT4 a stoupající TSH svědčí pro počínající rozvoj hypotyreózy). V těchto případech je třeba odběr v kratším intervalu opakovat.

Při tyreopatii dále provádíme odběry na autoprotilátky – proti tyreoidální peroxidáze, proti tyreoglobulinu, doplňujeme ultrazvuk štítné žlázy. Další vyšetření provádíme dle doporučení endokrinologa (diferenciální diagnostika jiné příčiny, např. horký uzel štítné žlázy).

#### Hypofyzitida a hypopituitarismus

Hypofyzitida se sekundární insuficiencí nadledvin může být závažný stav. Až třetina případů může probíhat pod obrazem toxicity stupně 3 a 4 (vážná toxicita vyžadující hospitalizaci a život ohrožující toxicita).

Symptomy mohou být lokální ze zvětšené hypofýzy při zánětu (bolesti hlavy, zrakové poruchy – rozmazané vidění, výpadky zorného pole) a systémové ze sekundární dysfunkce hypofýzou řízených endokrinních orgánů (adrenální insuficience, hypotyreóza, hypogonadismus). Systémové příznaky bývají často nespecifické, např. únava, slabost, nevolnost, zvracení, nechutenství, bolesti břicha, průjem, bolesti svalů, kloubů, psychické změny, teploty, hypotenze, hyponatremie, dehydratace.

K základním diagnostickým vyšetřením patří krevní odběr zaměřený na hormonální profil – fT4, TSH, ranní kortizol, ACTH, folikuly stimulující hormon, luteinizační hormon, testosteron, estradiol (premenopauzální ženy), +/- prolaktin. ACTH stimulační test bývá v úvodu nepřínosný (nadleviny fungují, jen nemají stimul z hypofýzy). V rámci diferenciální diagnostiky je nutné odlišit iatrogenní hypokortikalismus při podávání exogenních kortikoidů, např. z důvodu řešení jiné toxicity – kvůli negativní zpětné vazbě je často přítomný útlum celé osy (hypotalamus – hypofýza – nadledviny). Mezi další vyšetřované parametry patří krevní obraz s diferenciálním rozpoč-

tem bílých krvinek, biochemie séra vč. C-reaktivního proteinu. Je nutné vyloučit závažný infekční a při přetrvávajícím podezření na hypofyzitidu provést co nejdříve MRI vyšetření (odložené vyšetření je často již negativní), případně oční vyšetření s perimetrem.

Vzhledem k potenciálnímu riziku spojenému s hypofyzitidou je stav nutno řešit ve spolupráci s endokrinologem. Pro vyšší riziko hypofyzitidy při kombinaci ipilimumabu a anti-PD-1 protilátek je dnes doporučováno kromě fT4 a TSH také pravidelně kontrolovat ACTH a ranní kortizol (u anti-PD-1/L1 protilátek v monoterapii stačí dále jen fT4 a TSH) [7,10].

### Diabetes mellitus I. typu

Inzulin dependentní diabetes mellitus s poškozením  $\beta$  buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu se vyskytuje vzácně (< 1 %), častější je po anti-PD-1/L1 protilátkách než po ipilimumabu. Klinicky je přítomna hyperglykemie, polyurie, polydipsie, dehydratace, ketoacidóza. Je nutno odlišit diabetes inzulin dependentní od non-dependentního. V rámci diferenciální diagnostiky se kromě C-peptidu provádí odběry na autoprotilátky proti glutamátdekarboxyláze (anti-GAD65) a proti buňkám ostrůvků pankreatu [11].

### Léčba toxicity

#### Hypertyreóza a hypotyreóza

Při diagnostikované hypertyreóze se v její léčbě řídíme podle přítomnosti symptomů. Pokud je přítomna tachykardie, nasadíme beta-blokátory (atenolol, metoprolol), u kardiaků nebo při bolestivém otoku štítné žlázy můžeme krátkodobě podávat prednison tablety perorálně (p.o.) 0,5–1 mg/kg/den, většinou ale nejsou potřeba. Tyreostatika se používají výjimečně (Gravesova-Base-dowova hypertyreóza) a vždy ve spolupráci s endokrinologem. Velká většina hypertyreóz během několika týdnů přechází do hypotyreózy, při níž je naopak nutná dlouhodobá substituční léčba. K úpravě funkce štítné žlázy dochází jen cca u třetiny pacientů. Základem léčby hypotyreózy je substituce levothyroxinem s iniciální dávkou 25–50  $\mu$ g/den, na lačno, s postupným navyšováním do norma-

lizace TSH (kontrola TSH 1× měsíčně). U starších pacientů a kardiaků začínáme vždy menší dávkou a zvyšujeme pomaleji. Pokud řešíme sekundární hypotyreózu a současnou insuficienci nadledvin, tak nejdříve provádíme substituci kortikoidy a až za několik dnů nasadíme levothyroxin, abychom se vyvarovali rizika adrenální krize. U asymptomatického pacienta (vč. absence únavy) s elevací TSH < 10 U/l při normální hodnotě fT4 můžeme se substitucí počkat (subklinická hypotyreóza) [7,10,11]. Imunoterapie se v obou případech tyreopatií dočasně přerušuje jen v případě významných symptomů. Po adekvátní substituci hormonů a ústupu potíží se k léčbě můžeme vrátit. Tyreopatie bývá výjimečně důvodem k trvalému ukončení imunoterapie.

#### Hypofyzitida a hypopituitarismus

Základem je hormonální substituce, dle útlumu konkrétní hormonální osy (sekundární adrenální insuficience, sekundární hypotyreóza, sekundární hypogonadismus). Nejčastěji je nutno podávat glukokortikoidy s mineralokortikoidní aktivitou (např. hydrokortizon 15–20 mg ráno a 10 mg odpoledne nebo večer) a levothyroxin tablety 50–100  $\mu$ g/den. U mladých pacientů lze zvážit také substituci pohlavních hormonů. Sekundární hypotyreóza a hypogonadismus se mohou upravit, útlum adrenokortikotropní osy bývá trvalý s nutností celoživotní substituce. Vysoké dávky kortikoidů jsou rezervovány jen pro vážné stavy v úvodu hypofyzitidy – bolesti hlavy, zrakové či jiné neurologické potíže, MRI nález zvětšené hypofýzy. K zaléčení akutních symptomů je možno podat metylprednisolon v infuzi i.v. 1–2 mg/kg/den nebo prednison tablety p.o. 1–2 mg/kg/den po dobu 1–2 týdnů a po ústupu potíží pacienta převést na dlouhodobou hormonální substituci [12]. V případě adrenální krize s hypotenzí je doporučována hospitalizace na jednotce intenzivní péče (život ohrožující stav!). Okamžitě se podávají i.v. kortikoidy s mineralokortikoidní aktivitou (hydrokortizon 100 mg i.v. každých 6–8 hod), infuze s NaCl a glukózou, nutná je monitorace vitálních funkcí a vyloučení sepse. Následně po stabilizaci stavu

je opět nutná dlouhodobá substituce p.o. hydrokortizonem (20–30 mg/den p.o. s navýšením při stresových situacích, infekcích či teplotách 2–4 $\times$ ). Pacient musí být veden u endokrinologa, musí být řádně edukován o případné úpravě dávek glukokortikoidů v zátěžových situacích. Závažná porucha funkce nadledvin (stupeň toxicity 3 a 4) je důvodem pro ukončení imunoterapie.

### Diabetes mellitus I. typu

Základem je substituční léčba inzulinem (celoživotní), kortikoidy v úvodu nejsou indikovány, vysoce pravděpodobně nepomohou, naopak mohou zhoršit kompenzaci diabetu. Léčba imunoterapií po nastavení dávek inzulínu může pokračovat [11].

### Obecná doporučení pro přerušení nebo trvalé ukončení imuno-onkologické léčby

Při asymptomatické endokrinopatii (pouze patologický laboratorní nález) je možno v léčbě pokračovat. Při symptomatické endokrinopatii se léčba s imunoterapií přerušuje. Po nastavení hormonální substituční léčby a ústupu symptomů lze u převážné většiny pacientů v imunoterapii pokračovat. Pouze u nadledvinkové nedostatečnosti stupně 3 a 4 a ostatních endokrinopatií stupně 4 je doporučováno zvážit trvalé ukončení léčby.

### Závěr

Endokrinní toxicita se v mnohém liší od jiných imunitně podmíněných toxicit. Její nástup může být opožděný a trvání dlouhodobé až celoživotní. S příchodem kombinované imunoterapie se výskyt endokrinopatií zvýší a budeme se častěji potýkat s vážnými stavy jako je hypofyzitida a sekundární nadledvinková nedostatečnost. Kortikoidy jako imunosupresivum jsou indikovány výjimečně. Hlavní roli hraje dobře vedená hormonální substituce ve spolupráci s endokrinologem. Špatně řešená endokrinopatie zbytečně zhoršuje kvalitu života pacienta a jeho toleranci k léčbě.

### Literatura

1. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a system-

- atic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4(12): 1721–1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
2. Lakomý R, Poprach A. Sideeffects of modern immunotherapy and how to solve them in the clinics. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 4S103–4S114. doi: 10.14735/amko20154S103.
  3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
  4. Eggermont AM, Chiarion Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1845–1855. doi: 10.1056/NEJMoa1611299.
  5. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 785–792. doi: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
  6. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
  7. Cukier P, Santini FC, Scaranti M et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(12): 331–347. doi: 10.1530/ERC-17-0358.
  8. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM et al. Anti-PD-1 and antiPDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 137–138. doi: 10.2337/dc15-0889.
  9. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2691–2697. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
  10. Girotra M, Hansen A, Farooki A et al. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr* 2018; 2(3): pky021. doi: 10.1093/jncics/pky021.
  11. Haanen JB, Carbonnel F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): 119–142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.
  12. Sznol M, Postow MA, Davies MJ et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*; 58: 70–76. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002.