

Aleksandra Grzywna¹, Robert Kieszko¹, Paweł Krawczyk¹, Katarzyna Kurek¹, Izabela Drogoń¹, Julita Poleszak¹, Justyna Błach², Kamila Wojas-Krawczyk¹, Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Różnicowanie autoimmunologicznego uszkodzenia i makrogruczolaka przysadki mózgowej w trakcie terapii niwolumabem u chorej na niedrobnokomórkowego raka płuca — opis przypadku

Differential diagnosis of autoimmune pituitary failure and pituitary macroadenoma during nivolumab therapy in an NSCLC patient — a case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Grzywna A, Kieszko R, Krawczyk P et al. Differential diagnosis of autoimmune pituitary failure and pituitary macroadenoma during nivolumab therapy in an NSCLC patient — a case report. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 260–264. DOI: 10.5603/OCP.2019.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Aleksandra Grzywna
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Alergologii i Onkologii
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin
Tel.: 81 724 48 20
Faks: 81 724 48 23
e-mail: grzywnaaleksandra@o2.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono opis przypadku chorej na niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 na 1% komórek nowotworowych, leczonej za pomocą chemioterapii oraz radioterapii, a w momencie progresji choroby — immunoterapii niwolumabem. W trakcie stosowania immunoterapii u chorej rozwinęły się objawy wieloosiowej niedoczynności przysadki. W badaniach obrazowych przysadki uwidoczniono makrogruczolaka. W rozpoznaniu różnicowym brano pod uwagę autoimmunologiczne zapalenie przysadki w przebiegu terapii niwolumabem. Po wyrównaniu zaburzeń hormonalnych kontynuowano immunoterapię, uzyskując remisję choroby, utrzymującą się przez następne 2 lata.

Słowa kluczowe: rak niedrobnokomórkowy płuca, immunoterapia, niwolumab, niedoczynność przysadki

ABSTRACT

We report a case of patient with non-small-cell lung cancer with expression of PD-L1 molecule on 1% of cancer cells, who was treated with chemotherapy, radiotherapy, and, during disease progression, with nivolumab immunotherapy. In the course of immunotherapy our patient developed symptoms of multi-axis hypopituitarism. Pituitary macroadenoma was diagnosed. In differential diagnosis, autoimmune inflammation of the pituitary gland in the course of nivolumab therapy was considered. After pituitary failure symptoms resolved, the immunotherapy was continued, with two-year remission of the disease.

Key words: non-small-cell lung cancer, immunotherapy, nivolumab, hypopituitarism

Wstęp

Komórki nowotworowe wykształciły mechanizmy, dzięki którym bronią się przed atakiem ze strony układu immunologicznego. Jednym ze szlaków sygnałowych wykorzystywanym przez komórki nowotworowe w tym celu jest interakcja cząsteczek PD-1 (*programmed death 1*) i PD-L1 (*programmed death ligand 1*). Poprzez pobudzenie receptora PD-1 na powierzchni limfocytów hamowana jest ich aktywność przeciwnowotworowa w stosunku do komórek nowotworowych z ekspresją cząsteczki PD-L1. Podobnym mechanizmem jest wiązanie się cząsteczek B7-1 lub B7-2 na powierzchni komórek prezentujących antygen z cząsteczką CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) na limfocycie, co również doprowadza do anergii limfocytów. Dzięki odkryciu tych powiązań stworzono inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej pod postacią przeciwciał monoklonalnych anti-PD1 (niwolumab, pembrolizumab), anti-PD-L1 (atezolizumab, durwolumab, awelumab), anti-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab). Blokując te punkty kontrolne, możliwe jest aktywowanie limfocytów T cytotoksycznych i zniszczenie komórek nowotworowych [1–3].

Rozwój immunoterapii chorób nowotworowych pozwolił na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów onkologicznych, w tym także chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) [4]. Immunoterapia jest wykorzystywana zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej, nie tylko w raku płuca, ale również w leczeniu czerniaka, raka nerki oraz raka pęcherza moczowego i innych [5]. Mechanizm działania leków immunologicznych, oprócz zamierzonych efektów terapeutycznych, powoduje również szereg działań niepożądanych, w tym reakcji autoimmunologicznych i zapalnych określanych terminem irAEs (*immune-related adverse events*). Najczęściej obserwuje się powikłania skórne, objawy ze strony układu pokarmowego, wątroby i układu endokrynnego [6–8]. Endokrynopatie stanowią grupę powikłań przeważnie nieodwracalnych [9]. Głównie dotyczą one przysadki, gruczołu tarczowego oraz nadnerczy [10]. Dokładny mechanizm wywołujący endokrynopatie nadal nie jest w pełni poznany.

Niedoczynność przysadki mózgowej stanowi drugą co do częstości występowania wśród zaburzeń układu wewnątrzwydzielniczego nieprawidłowość stwierdzaną u chorych otrzymujących immunoterapię [11, 12]. Wśród chorych z wyżej wymienioną patologią opisano szereg przypadków z powiększeniem przysadki uwidacznianej w badaniach obrazowych. Dotyczy to przeważnie chorych leczonych ipilimumabem [13]. Niedoczynność przysadki przebiegała u nich zarówno z obrazem powiększonego gruczołu, jak i nie wykazując zmian w jego obrębie. Natomiast przerzuty nowotworowe do przysadki mózgowej obserwuje się niezwykle rzadko. Najczęściej



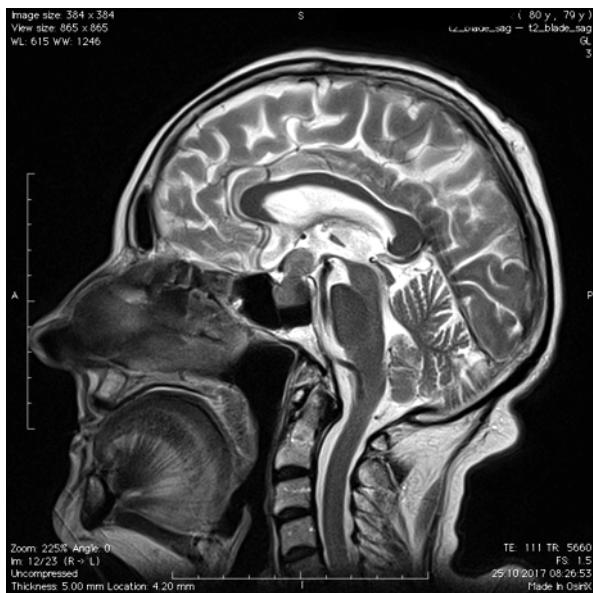
Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej ze stycznia 2016 roku

dotyczą one pacjentów z rakiem piersi oraz płuca [14]. Ich symptomatologia może wynikać przeważnie z ucisku na otaczające struktury mózgowia.

Opis przypadku

Osiemdziesięcioletnia kobieta, wieloletnia palaczka tytoniu, została w 2004 roku poddana prawostronnej mastektomii z powodu raka gruczołu piersiowego z następową chemioterapią uzupełniającą. W 2016 roku wykonano u niej badania kontrolne pod kątem ewentualnej wznowy raka piersi, które wykazały podwyższony poziom markerów nowotworowych. W zleconym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej uwidocznił guz w segmencie 10. płuca lewego oraz pakiet węzłowy we wnęcie płuca lewego (ryc. 1).

Podczas bronchoskopii przeprowadzono biopsję wewnątrzoskrzelową, a w wycinkach z guza płuca lewego uzyskano rozpoznanie raka niedrobnokomórkowego NOS (*not otherwise specified*). W badaniach molekularnych nie wykazano mutacji genu *EGFR* (zbadano najczęstsze mutacje w eksonach 18–21 metodą *real-time* PCR) i obecności nieprawidłowego białka ALK (metoda immunohistochemiczna z klonem przeciwciała D5F3), a ekspresję cząsteczki PD-L1 wykryto jedynie na powierzchni 1% komórek nowotworowych (metoda immunohistochemiczna z klonem przeciwciała SP263). W marcu 2016 roku chorą zakwalifikowano do chemioterapii cispłatiną i gemcytabiną. Ze względu na toksyczność hematologiczną 4. stopnia, która pojawiła się po pierwszym cyklu chemioterapii, leczenie przer-

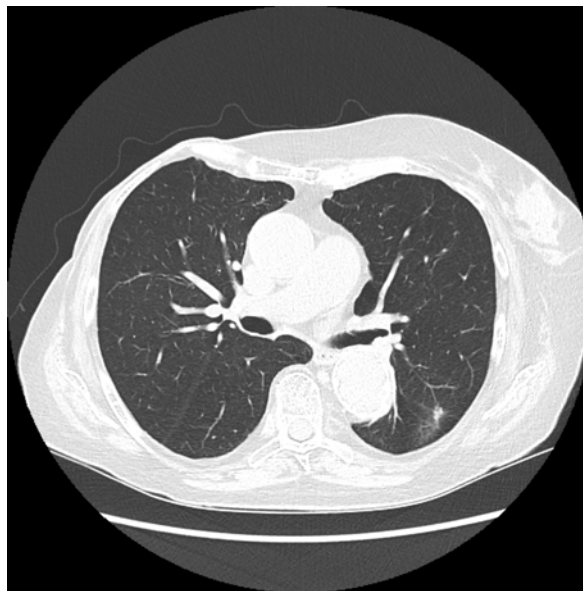


Rycina 2. Obraz rezonansu magnetycznego głowy sugerujący guz przysadki o charakterze makrogruczolaka o wymiarach 26 × 16 × 14 mm (październik 2017 roku)

wano. W maju 2016 roku chorą poddano radioterapii klatki piersiowej dawką 20 Gy. W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK) z sierpnia 2016 roku uwidoczniło progresję choroby pod postacią osteoklerotycznych zmian przerzutowych do kręgów piersiowych i lędźwiowych. U pacjentki zastosowano radioterapię kręgosłupa dawką 20 Gy. Następnie w grudniu 2016 roku pacjentka została zakwalifikowana do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w programie rozszerzonego dostępu do tej terapii.

Po 2 miesiącach leczenia zaobserwowano stabilizację zmian w płucach, a następnie ich częściową remisję. Przez 11 miesięcy obserwowano dobrą tolerancję stosowania immunoterapii. W listopadzie 2017 roku rozpoczęto 22. cykl leczenia niwolumabem. Następnie chora zgłosiła trudności w czytaniu, osłabienie, gorsze samopoczucie oraz utratę masy ciała. W badaniach laboratoryjnych odnotowano hiperkaliemię oraz hiponatremię. W wykonanym wcześniej badaniu rezonansu magnetycznego głowy (październik 2017 roku) w okolicy siodła tureckiego oraz zbiorników nadsiodłowych uwidoczniło guza wypełniającego całe siodło tureckie i zbiorniki nadsiodłowe o wymiarach 26 × 16 × 14 mm. Zmiana ta wykazywała niejednorodne wzmocnienie kontrastowe. Obraz sugerował obecność guza o charakterze makrogruczolaka przysadki (ryc. 2).

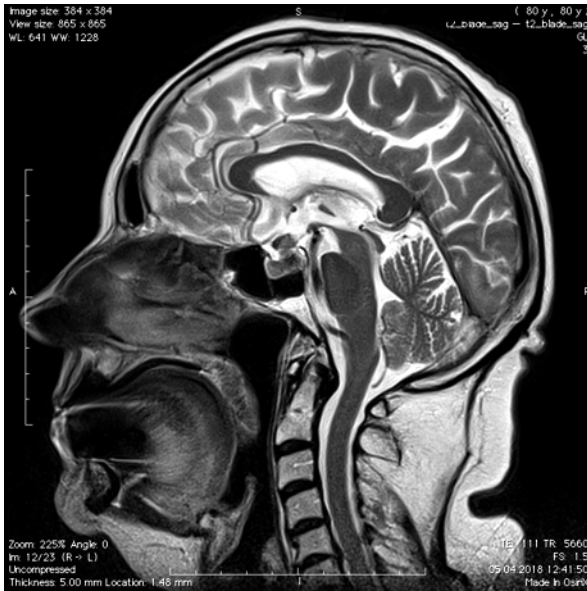
W wykonanych badaniach laboratoryjnych odnotowano obniżone stężenie gonadotropin (LH < 0,10 mIU/ml, FSH 0,11 mIU/ml) oraz hormonu wzrostu (0,579 ng/ml), podwyższone stężenie prolaktyny (48,50 ng/ml) oraz



Rycina 3. Częściowa remisja choroby w marcu 2018 roku

obniżone stężenie tyreotropiny (0,205 mIU/L), wolnej trójjodotyroniny (1,50 pg/ml) i wolnej tyroksyny (0,96 ng/dl). Stężenie hormonu adrenokortykotropowego wynosiło 1,15 pg/ml, natomiast kortyzolu — 9,7 µg/dl. Na podstawie dostępnych wyników badań zdiagnozowano niedoczynność przysadki w osi adrenokortykotropowej oraz wtórną niedoczynność tarczycy i nadnerczy. Ze względu na stan pacjentki odroczoneo 23. podanie niwolumabu. Po konsultacji endokrynologicznej do leczenia włączono lewotyrosynę w dawce substytucyjnej — początkowo 12,5 µg przez 3 dni, następnie 25 µg oraz hydrokortyzon w dawce dobowej 40 mg. Po stwierdzeniu nieadekwatnej substytucji L-tyroksyny zwiększono jej dawkę do 50 µg oraz wykluczono autoimmunizacyjną chorobę tarczycy. Następnie stopniowo zmniejszono dawkę hydrokortyzonu do 20 mg na dobę. Po stabilizacji stanu ogólnego pacjentki oraz poprawie wyników badań laboratoryjnych w styczniu 2018 roku zdecydowano o kontynuacji immunoterapii i podano 23. dawkę niwolumabu. Przerwa w stosowaniu niwolumabu wynosiła 1,5 miesiąca. Ustąpienie objawów endokrynologicznych w trakcie długiej przerwy w immunoterapii sugerowało autoimmunologiczne tło zapalenia przysadki. W tomografii klatki piersiowej z marca 2018 roku uwidoczniło dalszą regresję zmian w płucach (ryc. 3).

W kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego głowy wykonanym w kwietniu 2018 roku uwidoczniło regresję zmian w obrębie siodła tureckiego, głównie na poziomie lejka przysadki mózgowej, do wymiarów 16 × 10 × 15 mm. Zmiana wykazywała niejednorodne wzmocnienie kontrastowe i nie do końca jednoznaczny był jej charakter; biorąc pod uwagę regresję wymiarów zmiany i wywiad onkologiczny oraz zastosowanie immunoterapii



Rycina 4. Kontrolne badanie rezonansu magnetycznego głowy wykazujące regresję zmiany guzowatej przysadki do wymiarów $16 \times 10 \times 15$ mm (kwiecień 2018 roku)

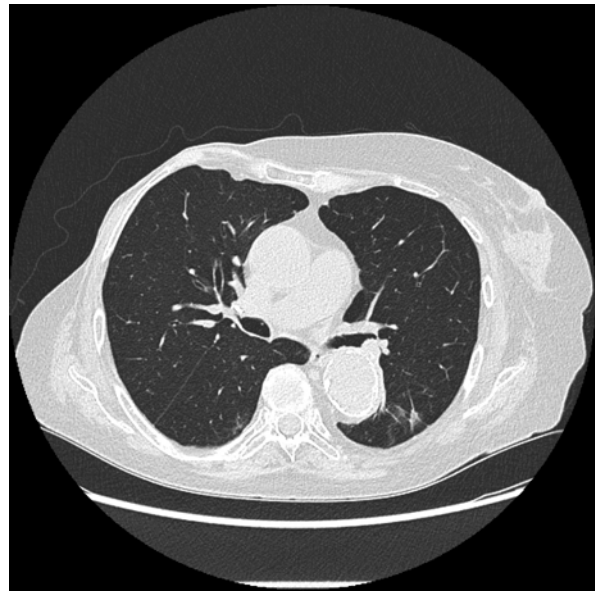
(ryc. 4). W lipcu 2018 roku pacjentka została przyjęta w celu podania 35. dawki niwolumabu. Jednak leczenie odroczone ze względu na zdiagnozowany półpasiec. W trakcie kolejnej hospitalizacji, pomimo widocznych na skórze tułowia nadkażonych zejściowych zmian w przebiegu półpaśca, zdecydowano o podaniu niwolumabu.

Chora nadal jest leczona niwolumabem (23 miesiące, ostatnia hospitalizacja we wrześniu 2018 roku). W ostatniej kontrolnej TK klatki piersiowej z września 2018 roku widoczna jest utrzymująca się regresja zmiany nowotworowej płuca lewego (ryc. 5). Ponadto chora w dalszym ciągu otrzymuje hydrokortyzon w dawce 20 mg na dobę oraz lewotyrosynę w dawce 50 μ g na dobę w celu leczenia powikłań endokrynologicznych terapii niwolumabem.

Przegląd literatury

W badaniach trzeciej fazy CheckMate 057 oraz CheckMate 017 porównywano skuteczność działania niwolumabu ze skutecznością docetakselu w drugiej linii leczenia u chorych na NDRP. Wśród opisywanych endokrynopatii wywołanych immunoterapią nie stwierdzono żadnego powikłania dotyczącego przysadki [15].

W badaniach Faje i wsp. opisywano grupę 17 chorych z niedoczynnością przysadki, spośród 154 pacjentów leczonych ipilimumabem z powodu czerniaka. U wszystkich pacjentów w badaniu rezonansu magnetycznego głowy stwierdzono powiększenie przysadki. Najczęściej podawanymi objawami były ból głowy oraz zmęczenie.



Rycina 5. Kontrolna tomografia komputerowa klatki piersiowej (wrzesień 2018 roku). Utrzymująca się regresja zmiany nowotworowej płuca lewego

W badaniach laboratoryjnych obserwowano hiponatremię, cechy wtórnej niedoczynności tarczycy (obniżone stężenie ft4 oraz stężenie TSH w dolnej granicy normy) oraz wtórnej niedoczynności nadnerczy (obniżone stężenie kortyzolu i ACTH). Również LH i FSH znajdowały się w dolnej granicy normy. Ośmiu pacjentów przeszło radioterapię ośrodkowego układu nerwowego z powodu zmian metastatycznych, przed stwierdzoną patologią przysadki. W trakcie obserwacji po leczeniu substytucyjnym prednizonem obserwowano dość szybką regresję powiększonej przysadki. Autorzy sugerują, że przetrwałe powiększenie przysadki po włączeniu leczenia, bez widocznej regresji może przemawiać za innym procesem, np. metastatycznym. Natomiast ustępowanie zmian w przysadce pod wpływem leczenia substytucyjnego przemawia za autoimmunologicznym procesem związanym z immunoterapią [13].

W pracy Kastrisiou i wsp. zaprezentowano przypadek pacjenta leczonego niwolumabem z powodu raka gruczołowego płuca, u którego wystąpiła niedoczynność przysadki, jednak bez jej powiększenia. Po podaniu 11 cykli niwolumabu chory prezentował objawy takie jak zawroty głowy, zaburzenia chodu, wyniszczenie, dezorientację. W badaniu TK głowy wykluczono zmiany przerzutowe. W badaniach laboratoryjnych wykryto niedoczynność tarczycy. W leczeniu zastosowano lewotyrosynę oraz liotyroninę oraz zdecydowano o przerwaniu terapii niwolumabem. Po 6 tygodniach leczenia stężenie TSH unormowało się, jednak stan pacjenta uległ pogorszeniu — nasiliło się uczucie zmęczenia, utrata apetytu, sztywność stawów,

nudności, bóle brzucha. W badaniu fizykalnym wykazano złuszczone się zapalenie naskórka, odwodnienie oraz niskie wartości ciśnienia tętniczego. Objawy wskazywały na niewydolność kory nadnerczy, w badaniach stwierdzono niskie stężenie kortyzolu w osoczu oraz niskie stężenie ACTH. W kolejnym badaniu obrazowym głowy nie wykazano zmian przerzutowych oraz powiększenia przysadki mózgowej, a stężenie wszystkich hormonów uległo normalizacji pod wpływem leczenia substytucyjnego. Objawy ustąpiły. Wsunięto hipotezę o niewydolności kory nadnerczy wywołanej niedoczynnością przysadki jako powikłanie leczenia przeciwciałem anti-PD-1 [16].

W pracy Kitajima i wsp. przedstawiono dwa przypadki chorych leczonych niwolumabem z powodu czerniaka i z izolowanym niedoborem ACTH. W pierwszym przypadku mężczyzna przy 13. podaniu niwolumabu zgłaszał złe samopoczucie z obniżonym stężeniem kortyzolu i ACTH oraz brakiem zmian w obrazie rezonansu magnetycznego głowy. W kolejnym przypadku po 13 cyklach terapii niwolumabem zmieniono terapię na ipilimumab w związku z pojawieniem się zmian metastatycznych w płucach. Po drugim podaniu ipilimumabu zaobserwowano gorączkę, osłabienie i zawroty głowy. W zleconych badaniach laboratoryjnych wykazano obniżenie stężenia ACTH i kortyzolu oraz prawidłowy obraz rezonansu magnetycznego głowy [17].

Okano i wsp. opisali przypadek mężczyzny leczonego niwolumabem z powodu czerniaka, który prezentował objawy niedoczynności przysadki mózgowej z widocznym jej umiarkowanym powiększeniem w badaniu obrazowym głowy [18].

W 2017 roku Mengoli i wsp. opublikowali pracę opisującą pierwszy przypadek pacjenta z rakiem gruczolowym płuca z rearanacją genu *ALK* i ze stwierdzonym przerzutem do przysadki mózgowej. Początkowo chora trafiła na oddział neurologii z powodu zaburzeń widzenia oraz polidypsji. W rezonansie magnetycznym głowy stwierdzono zmianę w obrębie przysadki mózgowej. Początkowo sądzono, że jest to gruczolak przysadki uciskający na nerw wzrokowy. Wykonano częściową resekcję guza, wykazując w jego komórkach rearanację genu *ALK*. W badaniu TK klatki piersiowej i w badaniu patomorfologicznym stwierdzono obecność raka gruczolowego płuca lewego. Rozpoczęto chemioterapię, jednak po stwierdzonej progresji zmiany w obrębie przysadki wdrożono immunoterapię (bez zamierzonego efektu) i radioterapię, doprowadzając do regresji zmiany. Stabilizację obrazu choroby uzyskano dopiero po włączeniu do leczenia kryzotyningu [19].

W opisywanym w niniejszej pracy przypadku stwierdzono cechy niedoczynności przysadki podczas leczenia przeciwciałem anti-PD-1 — niwolumabem. W wykonanym wówczas badaniu rezonansu magnetycznego głowy stwierdzono powiększenie przysadki mogącej

odpowiadać obrazowi makrogruczolaka. Po wdrożeniu hormonalnego leczenia substytucyjnego wykonano kontrolne badanie obrazowe głowy, wykazujące regresję zmiany przysadki. Na podstawie dostępnej literatury najbardziej prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za powstanie opisanej wyżej patologii oraz jej regresji jest niedoczynność i autoimmunologiczne zapalenie przysadki w trakcie leczenia immunologicznego. W różnicowaniu radiologicznym brano pod uwagę obecność gruczolaka, jak i zmiany metastatycznej. Gruczolaki przysadki najczęściej wykazują odmienną charakterystykę zaburzeń endokrynnych, natomiast zmiany metastatyczne zazwyczaj nie wykazują aktywności hormonalnej i są niezmiernie rzadki. Również dość szybka regresja w trakcie leczenia substytucyjnego przemawia przeciwko ewentualnej koncepcji gruczolaka lub zmiany przerzutowej.

Tak więc opisywany przez autorów pracy zespół zaburzeń hormonalnych i strukturalnych, dotyczących przysadki mózgowej, powinno się wiązać z niekorzystnym działaniem immunoterapii niwolumabem. Należy przy tym zaznaczyć, że jest to jeden z nielicznych opisów, w którym zaburzeniom hormonalnym towarzyszyło powiększenie przysadki mózgowej. Przedstawiony opis przypadku jest także kolejnym dowodem na możliwość uzyskania odpowiedzi na leczenie niwolumabem u chorych z bardzo niską ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych.

Piśmiennictwo

- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018; 359(6382): 1350–1355, doi: [10.1126/science.aar4060](https://doi.org/10.1126/science.aar4060), indexed in Pubmed: [29567705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567705/).
- Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 561, doi: [10.3389/fphar.2017.00561](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561), indexed in Pubmed: [28878676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878676/).
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54: 139–148, doi: [10.1016/j.ejca.2015.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016), indexed in Pubmed: [26765102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765102/).
- Massarelli E, Papadimitrakopoulou V, Welsh J, et al. Immunotherapy in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2014; 3(1): 53–63, doi: [10.3978/j.issn.2218-6751.2014.01.01](https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.01.01), indexed in Pubmed: [25806281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806281/).
- 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*. 2017; 58: 70–76, doi: [10.1016/j.ctrv.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002), indexed in Pubmed: [28689073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689073/).
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17): 1974–1982, doi: [10.1200/JCO.2014.59.4358](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358), indexed in Pubmed: [25605845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605845/).
- Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015: 76–83, doi: [10.14694/EdBook_AM.2015.35.76](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.76), indexed in Pubmed: [25993145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993145/).
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(8): 473–486, doi: [10.1038/nrclinonc.2016.58](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.58), indexed in Pubmed: [27141885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141885/).
- Weber JS, Postow M, Lao CD, et al. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist*. 2016; 21(10): 1230–1240, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0055](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0055), indexed in Pubmed: [27401894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401894/).

10. Callahan MK, Wolchok JD. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol.* 2013; 94(1): 41–53, doi: [10.1189/jlb.1212631](https://doi.org/10.1189/jlb.1212631), indexed in Pubmed: [23667165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667165/).
11. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030), indexed in Pubmed: [26027431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027431/).
12. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11): 1558–1568, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30366-7), indexed in Pubmed: [27622997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622997/).
13. 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(11): 4078–4085, doi: [10.1210/jc.2014-2306](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306), indexed in Pubmed: [25078147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078147/).
14. Gulsin GS, Jacobs ML, Gohil S, et al. Competing interests in a lung cancer with metastasis to the pituitary gland: syndrome of inappropriate ADH secretion versus diabetes insipidus. *Oxf Med Case Reports.* 2016; 2016(6): 125–129, doi: [10.1093/omcr/omw044](https://doi.org/10.1093/omcr/omw044), indexed in Pubmed: [27274855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27274855/).
15. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017; 35(35): 3924–3933, doi: [10.1200/JCO.2017.74.3062](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3062), indexed in Pubmed: [29023213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023213/).
16. Kastrisiou M, Kostadima FL, Kefas A, et al. Nivolumab-induced hypothyroidism and selective pituitary insufficiency in a patient with lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *ESMO Open.* 2017; 2(4): e000217, doi: [10.1136/esmoopen-2017-000217](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000217), indexed in Pubmed: [29067215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067215/).
17. Kitajima K, Ashida K, Wada N, et al. Isolated ACTH deficiency probably induced by autoimmune-related mechanism evoked with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol.* 2017; 47(5): 463–466, doi: [10.1093/jjco/hyx018](https://doi.org/10.1093/jjco/hyx018), indexed in Pubmed: [28334791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334791/).
18. Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J.* 2016; 63(10): 905–912, doi: [10.1507/endocrj.EJ16-0161](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0161), indexed in Pubmed: [27440480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440480/).
19. Mengoli MC, Bertolini F, Maur M, et al. ALK-positive adenocarcinoma of the lung expressing neuroendocrine markers and presenting as a "pituitary adenoma". *Pathologica.* 2017; 109(4): 408–411, indexed in Pubmed: [29449735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449735/).