

**Impact sur la survie globale de la dysthyroïdie
sous inhibiteur de checkpoint immunitaire**

INTRODUCTION

Le traitement médical des cancers solides a radicalement changé depuis le développement des Inhibiteurs de Checkpoint Immunitaire (ICI) (1–4). Dans de nombreuses tumeurs solides métastatiques, les ICI ont démontré un bénéfice de survie globale (SG) à long terme (5,6). Plus récemment, ces thérapies ont été intégrées dans des stratégies néo-adjuvante et adjuvante (7,8).

Parallèlement à ces avancées, la connaissance des effets indésirables (EI) immuno-induits a quant à elle augmenté incitant les oncologues à une étroite collaboration avec les autres spécialités médicales. Certains effets indésirables sont transitoires tandis que d'autres deviennent des affections au long court (9). Parmi ces effets secondaires, l'hypothyroïdie est l'EI endocrinien le plus fréquent, suivie de l'hyperthyroïdie. L'hypothyroïdie survient chez environ 6 % des patients traités par anti-PD1/PDL1, tandis que l'hyperthyroïdie survient chez 3 % d'entre eux (10). La survenue de dysthyroïdie varie en fonction du type d'ICI utilisé, ainsi la combinaison ipilimumab/nivolumab entraîne plus de dysthyroïdie (environ 20%) (11) que les anti-PD1/PDL1 ou que l'ipilimumab seul (5%) (12). Dans les études, une distinction est faite entre l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie et ces événements sont toujours classés comme des EI distincts cependant ils peuvent faire partie du même processus physiopathologique appelé thyroïdite. La thyroïdite se caractérise par une période transitoire de thyrotoxicose suivie d'une hypothyroïdie ou d'une euthyroïdie. Dans certaines séries, la thyroïdite survient chez 7 % des patients traités par ICI. Le délai médian d'apparition de la thyrotoxicose est d'environ 6 semaines tandis que l'hypothyroïdie survient environ 10 semaines après la première dose d'ICI (13). La plupart des thyrotoxicoses sont transitoires et asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement spécifique alors que l'hypothyroïdie entraîne une supplémentation à vie. Dans les deux cas, la sévérité de ces événements excède rarement le grade 2 et l'ICI est poursuivi. (14,15)

Des données récentes tendent à établir un lien entre les EI immuno-induits et la survie (16–19). Ainsi, le vitiligo a été associé à la survie chez les patients atteints de mélanome traités par ICI (20). De plus, il a été démontré que de multiples EI immuno-

induits améliorent la survie (21). La dysthyroïdie semble elle aussi être associée à la survie dans certaines études rétrospectives (22). Cependant, l'étude de l'association entre la survie et la survenue d'EI immuno-induit est délicate en raison d'une part des biais habituels inhérents aux études rétrospectives et d'autre part à la présence d'un biais spécifique dit d'immortalité (23). Les études de cohorte rétrospective sont habituellement limitées par des données manquantes, un nombre important de perdus de vue ou un faible nombre de patients entraînant un faible niveau de preuve (24,25). Le biais d'immortalité survient quant à lui lorsque des événements dont la survenue dépend du temps sont présents dans l'analyse. En effet dans le cas des EI immuno-induits, les patients qui sont décédés ou dont la maladie a progressé précocement n'ont pas l'occasion de développer un EI car ces derniers surviennent souvent après plusieurs semaines de traitement. Ce biais n'est pas incontournable et doit être pris en compte par une analyse statistique adaptée et rigoureuse. Ainsi, davantage de preuves sont nécessaires pour confirmer l'association de la dysthyroïdie avec la survie chez les patients traités par ICI, en tenant compte du biais d'immortalité.

ConSoRe (Continuum Soin Recherche) est un nouvel outil d'exploration de données permettant la recherche et l'extraction de données à partir de Dossier Patient Informatisé (DPI). Développé par Unicancer, une association de 18 centres anticancéreux français, il vise à renforcer la qualité des cohortes rétrospectives et ainsi améliorer la recherche clinique (26,27). ConSoRe permet la constitution de grandes cohortes grâce à l'extraction automatique des données. De plus, la recherche des données s'effectue dans de multiples sources permettant de limiter les données manquantes.

L'objectif de cette étude est d'explorer l'association entre la dysthyroïdie induite par les ICI et la survie globale (SG) dans une large cohorte de patients atteints de tumeurs solides en utilisant l'outil de recherche ConSoRe.

PATIENTS ET MÉTHODES

Design de l'étude

Cette étude de cohorte rétrospective a inclus des patients traités par ICI à l'Institut Paoli-Calmettes, un centre de lutte contre le cancer situé à Marseille, en France, entre 2011 et 2021. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Institut Paoli-Calmettes (GSPC, Groupe de Sélection des Projets Cliniques). La cohorte a été constituée avec les critères d'inclusion suivants : i) tumeurs solides localement avancées ou métastatiques, quelle que soit la localisation de la tumeur ou lymphome, ii) traitement par un inhibiteur de checkpoint immunitaire.

Dans cette cohorte (cohorte ICI), nous avons identifié les patients ayant développé une dysthyroïdie (= groupe DT), qui pouvait prendre la forme d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie a été définie comme une valeur de Thyroid Stimulating Hormone (TSH) au-dessus de la limite supérieure de la normale, avec ou sans symptôme clinique. L'hyperthyroïdie a été définie comme une TSH en-dessous de la limite inférieure de la normale, avec ou sans symptômes cliniques. Les patients ayant des antécédents de dysthyroïdie avant l'ICI ou un diagnostic d'hypophysite ont été exclus du groupe DT mais inclus dans le groupe sans dysthyroïdie (NDT). Tous les patients avaient une fonction thyroïdienne normale avant le début de l'ICI.

Logiciel

Le logiciel ConSoRe a été développé en collaboration avec Unicancer, Intel et Sword Group. Il regroupe les données structurées et non structurées extraites des dossiers patients informatisés (DPI), en utilisant le Traitement Automatique du Langage (TAL) et en effectuant une exploration des données.

Les informations structurées et non structurées comprennent des données démographiques et administratives, l'activité médicale délivrée selon le Système d'Information du Programme Médical (PMSI), les caractéristiques des tumeurs, les traitements et le suivi des patients. ConSoRe agrège, collecte et résume ces données provenant de sources multiples.

La cohorte ICI a été construite en effectuant une recherche dans ConSoRe contenant les termes suivants : "durvalumab", "ipilimumab", "nivolumab", "pembrolizumab", "atezolizumab", "avelumab". Dans cette cohorte, nous avons ensuite identifié les DPI contenant les termes "hypothyroïdie", "hyperthyroïdie", "thyrotoxicose", "dysthyroïdie", "thyroïdite". Le diagnostic de dysthyroïdie a été ensuite vérifié manuellement.

L'extraction automatique de l'âge, du sexe, du type d'ICI, de la localisation du cancer, du statut tabagique, de la ligne de traitement a été effectuée dans la cohorte ICI et 28,8 % des données ont été vérifiées manuellement pour le contrôle qualité des données.

Critères de jugement

La survie globale (SG) a été définie comme le temps écoulé entre la première dose d'ICI et le décès, toutes causes confondues. Pour les analyses landmark, la SG a été définie comme le temps écoulé entre le landmark et le décès. Nous avons exploré deux landmark. Le premier landmark de 2 mois était une analyse exploratoire car le temps médian d'apparition de la dysthyroïdie était d'environ 2 mois dans notre cohorte. Le landmark de 6 mois a été positionné suite aux données de la littérature (22). Le suivi a été défini comme le temps écoulé entre la première dose d'ICI et la censure.

Analyse statistique

Les caractéristiques de la population ont été rapportées à la fois en valeurs absolues et en pourcentages. La valeur pronostique de la dysthyroïdie, de l'âge, du sexe, de la localisation du cancer, de la ligne d'ICI et du type d'ICI a été évaluée en utilisant des modèles univarié et multivarié à risques proportionnels de Cox. Toutes les variables associées à la SG dans l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié de Cox. Un modèle de Cox dit dépendant du temps a été réalisé afin de tenir compte du biais d'immortalité. Dans ce modèle, la dysthyroïdie a été traitée comme une covariable variant dans le temps et un HR ajusté a été calculé (28,29). Un modèle de Cox dit indépendant du temps a également été réalisé pour mettre en évidence l'effet du biais d'immortalité sur les analyses.

Les analyses de survie ont été effectuées par la méthode Kaplan-Meier (logiciel R package survminer) et la survie entre le groupe DT et le groupe NDT a été comparée à l'aide du test log-rank. Des analyses landmark ont été effectuées pour tenir compte du biais d'immortalité. Les patients qui sont décédés ou ont été perdus de vue avant le landmark ont été exclus. Les patients présentant une dysthyroïdie pendant la période avant le landmark ont été inclus dans le groupe DT, tandis que les patients présentant une dysthyroïdie après la période de landmark ont été analysés dans le groupe NDT.

Le suivi médian a été évalué par la méthode de Kaplan Meier inversé. Toutes les comparaisons étaient bilatérales, une p -valeur $< 0,05$ était considérée comme significative. Toutes les analyses ont été effectuées par le logiciel R (v4.1.2).

RÉSULTATS

Caractéristiques cliniques

Les données de 1385 patients ayant reçu des inhibiteurs de checkpoint immunitaire entre 2011 et 2021 ont été incluses (**Figure 1**). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le **Tableau 1**. Parmi ces patients, 90 présentaient une dysthyroïdie liée à l'immunothérapie (7 %) et ont été inclus dans le groupe DT. 22 (24%) présentaient une hyperthyroïdie isolée, 36 une hypothyroïdie isolée (40%) et 32 (36%) une hyperthyroïdie suivie d'une hypothyroïdie. Le délai médian d'apparition de la dysthyroïdie était de 56 jours (EI=52,5 jours). 1 295 patients n'ont pas présenté de dysthyroïdie (groupe NDT). La plupart des caractéristiques de base entre les deux groupes étaient comparables. Les patients du groupe DT contenait proportionnellement plus de femmes que le groupe NDT (48 % contre 36 % respectivement) et l'âge médian était plus jeune dans le groupe DT (61 ans) que dans le groupe NDT (65 ans). 19% des patients du groupe DT étaient sous combinaison par nivolumab/ipilimumab contre 4,5% dans le groupe NDT. Aucune dysthyroïdie n'est survenue chez les patients traités par ipilimumab en monothérapie. Il y avait proportionnellement plus de patient en situation adjuvante dans le groupe DT que dans le groupe NDT (7% contre 2% respectivement).

Dans l'analyse avec un landmark fixé à 6 mois, 517 patients ont été exclus, 503 dans le groupe NDT et 14 dans le groupe DT parce qu'ils sont décédés ou ont été perdus de vue avant 6 mois. 2 patients ont présenté une dysthyroïdie après 6 mois et ont été inclus dans le groupe NDT. La population issue de l'analyse landmark à 6 mois comprenait 868 patients dont 794 dans le groupe NDT et 74 dans le groupe DT. Les caractéristiques de base des deux groupes étaient similaires à celles de la cohorte ICI (**Annexe 1**).

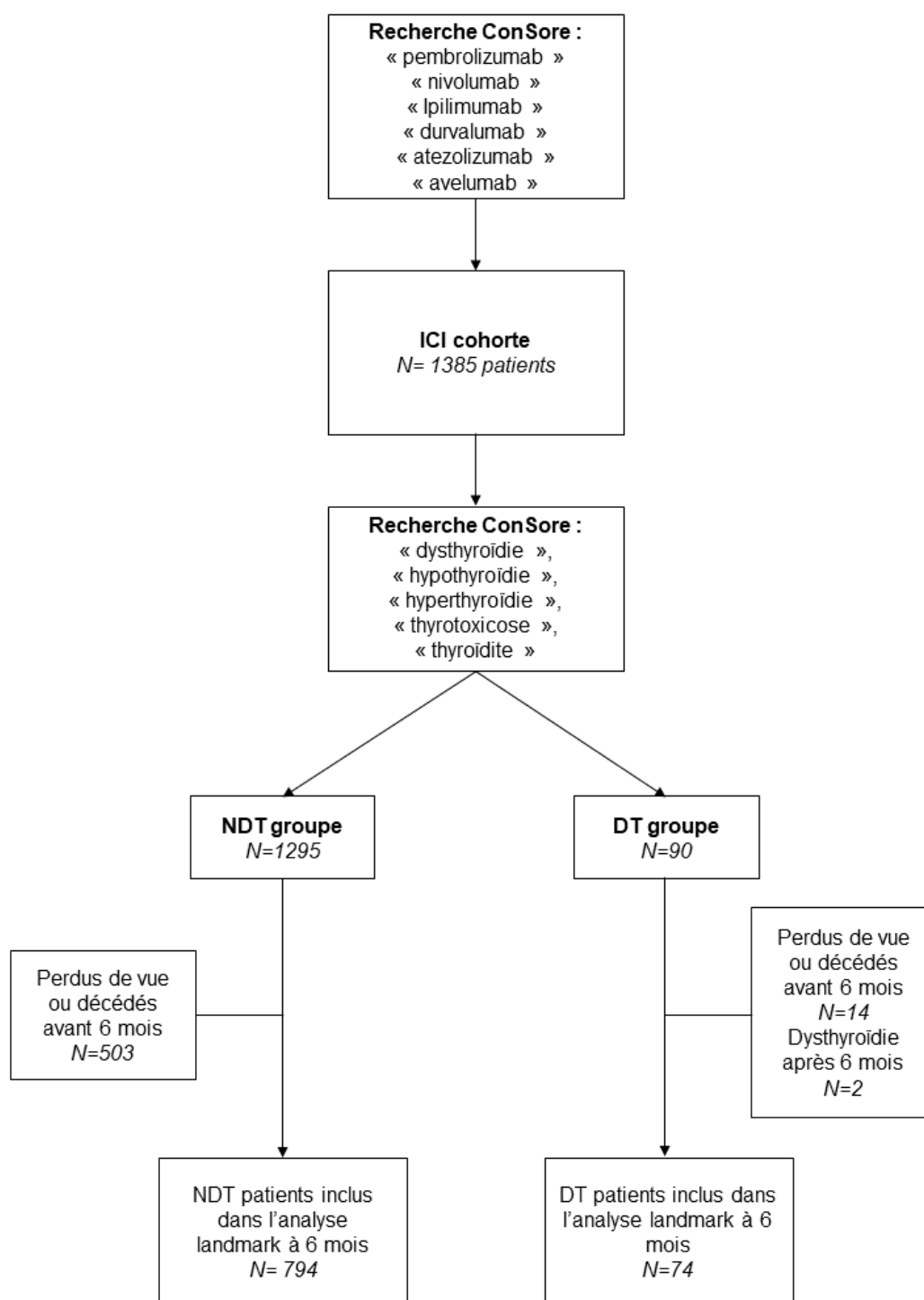


Figure 1. Flowchart. DT : dysthyroïdie. NDT = pas de dysthyroïdie. ICI = inhibiteur de checkpoint immunitaire.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population. DT = dysthyroïdie. NDT = pas de dysthyroïdie. ICI = Inhibiteur de Checkpoint Immunitaire. Pourcentage donnés entre parenthèses

	Cohorte ICI (n=1385)	DT groupe (n=90)	NDT groupe (n=1295)
Age (median, in years)	65	61	65
Sexe			
homme	882 (64)	48 (53)	834 (64)
femme	503 (36)	42 (47)	461 (36)
Tabac (actif ou sevré)			
oui	801 (58)	58 (64)	743 (57)
non	584 (42)	32 (36)	552 (43)
Type tumoral			
Poumon	807 (58)	57 (63)	750 (58)
Vessie	91 (7)	5 (6)	86 (7)
Rein	207 (15)	11 (12)	196 (15)
mélanome	43 (3)	2 (2)	41 (3)
lymphome	46 (3)	1 (1)	45 (4)
autre	191 (14)	14 (16)	177 (14)
Ligne			
adjuvant	33 (2)	6 (7)	27 (2)
1-2	1170 (85)	76 (84)	1094 (85)
≥ 3	182 (13)	8 (9)	174 (13)
Type of ICI			
anti-PD(L)1	1283 (93)	73 (81)	1210 (93)
anti-CTLA4	27 (2)	0 (0)	27 (2)
ipilimumab/nivolumab	75 (5)	17 (19)	58 (5)

La dysthyroïdie au cours du traitement par ICI est associée à une meilleure survie globale

Dans la cohorte ICI, la durée médiane de suivi était de 23 mois (intervalle interquartile 10-44 mois), 28 mois (intervalle interquartile 15-45 mois) pour le groupe DT et 22 mois (intervalle interquartile 10-44 mois) pour le groupe NDT.

La médiane de survie globale de la cohorte ICI était de 16,1 mois (IC95%, 14,7-18,7 mois). La survie globale était statistiquement augmentée dans le groupe DT avec une médiane de SG de 35,3 mois (IC95% 27,4-NA mois), comparée au groupe NDT qui avait une médiane à 15,4 mois (IC95% 13,6-17,5 mois). Le HR pour la SG était de 0,46 (IC95% 0,33, 0,65, $p < 0,001$) (**Figure 2.A.**) en faveur du groupe DT.

Dans le modèle de Cox univarié indépendant du temps, l'âge > 65 ans, la ligne ICI ≥ 1 , étaient statistiquement associés à une augmentation du risque de décès. En revanche, le type de tumeur autre que pulmonaire, le sexe féminin et le traitement par ipilimumab/nivolumab étaient associés à une diminution du risque de décès. La dysthyroïdie était aussi associée à une diminution du risque de décès avec un HR de 0,46 (IC95%, 0,33-0,65, $p < 0,001$) (**Annexe.2**). Dans le modèle de Cox multivarié indépendant du temps (**Tableau.2**), le sexe féminin, le traitement par ipilimumab/nivolumab, le type de tumeur autre que pulmonaire et la ligne ICI ≥ 1 restaient associés de façon indépendante à une diminution de risque de décès. L'âge > 65 ans n'était plus associé à la SG en analyse multivariée. La dysthyroïdie était associée à une diminution du risque de décès avec un HR de 0,49 (IC95%, 0,35-0,69, $p < 0,001$).

L'effet bénéfique de la dysthyroïdie sur la SG persiste après prise en compte du biais d'immortalité.

Lorsqu'un landmark de 6 mois était appliqué, le suivi médian était plus long que dans la cohorte ICI avec 35 mois (intervalle interquartile : 15-47 mois). Dans cette cohorte, le suivi médian était homogène entre les groupes avec 27 mois (intervalle interquartile : 15-48 mois) et 30 mois (intervalle interquartile : 18-47 mois) pour les groupes NDT et DT, respectivement. La médiane de SG était plus longue pour le groupe DT que pour le groupe NDT, avec 36,7 mois (IC95% 29,4-NR) et 25,5 mois (IC95%, 22,8-27,8), respectivement. Même si l'amplitude de l'effet était plus faible, avec un HR de 0,67 (IC95%, 0,47-0,97, $p=0,033$), la différence entre les groupes restait significative (**Figure 2.C**). L'utilisation d'un landmark à 2 mois a montré le même effet-temps sur la SG avec un HR pour la SG de 0,64 (IC95%, 0,44-0,94, $p<0,024$) (**Figure 2.B**). La médiane de SG était augmentée dans le groupe DT avec 29,4 mois (IC95% 21,7-NR) et 19,5 mois (IC95% 17,9-21,6) pour le groupe DT et le groupe NDT respectivement.

Dans l'analyse de Cox univariée dépendant du temps, la dysthyroïdie était associée à la SG avec un HR ajusté (aHR) pour la SG de 0,59 (IC95%, 0,42-0,83 ; $p=0,002$). Dans le modèle de Cox multivarié dépendant du temps, la dysthyroïdie entraînant toujours une diminution du risque de décès indépendamment des autres facteurs avec un HR ajusté pour la SG de 0,64 (IC95 %, 0,45-0,90, $p=0,010$) (**Tableau 2**).

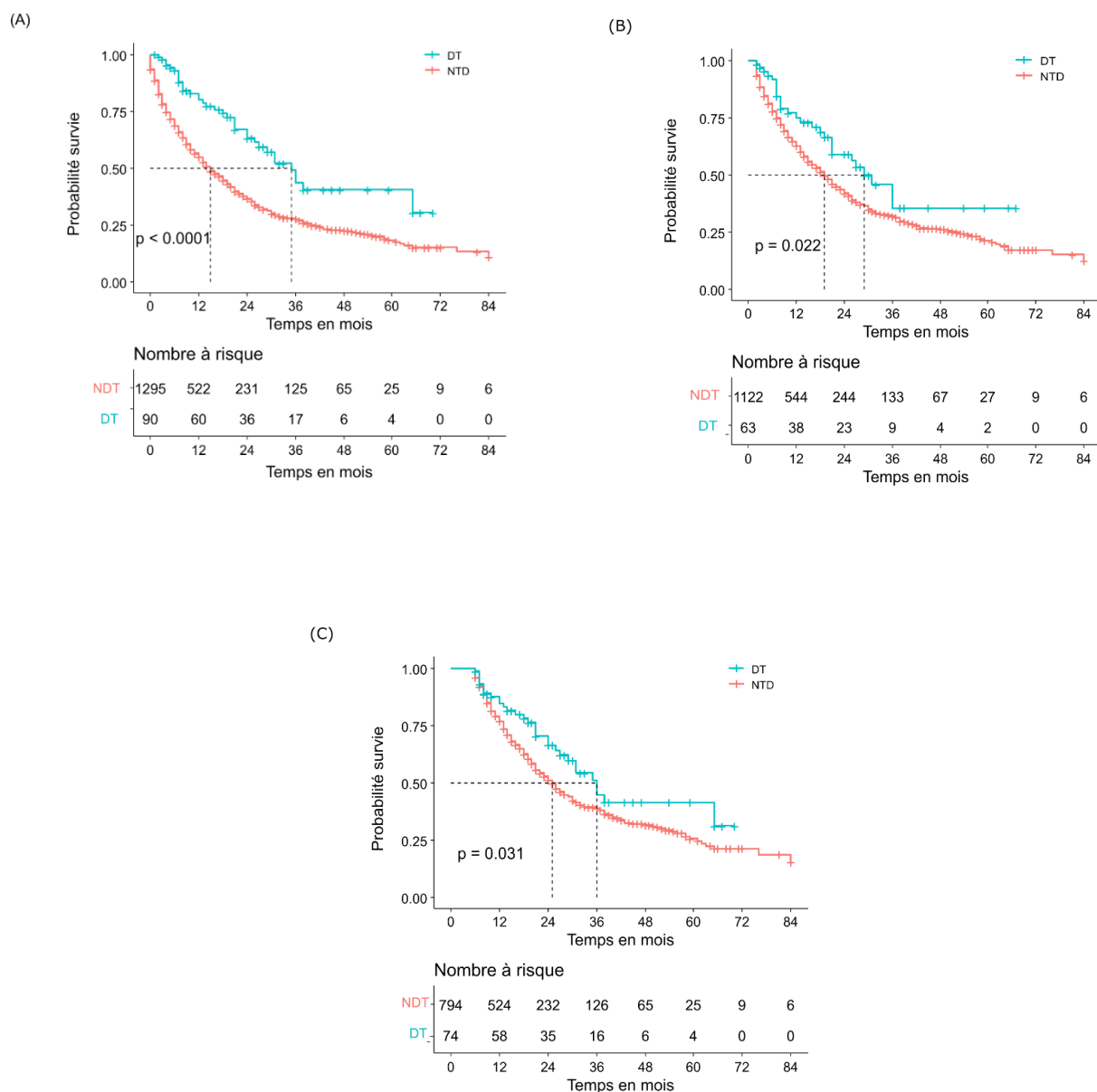


Figure 2. Survie globale en fonction de la dysthyroïdie. Courbe de Kaplan Meier pour (A) Survie globale en fonction de la dysthyroïdie dans l'ensemble de la population. (B) Survie globale en fonction de la dysthyroïdie avec un landmark à 2 mois. (C) Survie globale en fonction de la dysthyroïdie avec un landmark à 6 mois. DT : dysthyroïdie, NDT : pas de dysthyroïdie. P-valeur obtenue avec un test du log-rank.

Tableau 2. Analyse multivariée de la survie globale en utilisant un modèle de Cox indépendant du temps et dépendant du temps. ICI: inhibiteur de checkpoint immunitaire.

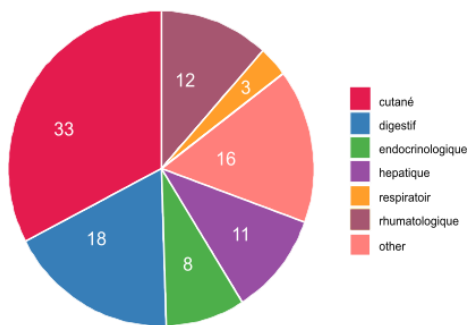
	Hazard Ratio dans le modèle indépendant du temps (95% CI)	p-valeur	Hazard Ratio dans le modèle dépendant du temps (95% CI)	p-valeur
Sexe (femme vs. homme)	0.80 (0.69, 0.93)	<0.004	0.80 (0.68, 0.93)	0.004
Age (>65 ans)	1.11 (0.96, 1.28)	0.2	1.12 (0.97, 1.29)	0.12
Type tumoral poumon (réf.) urinaire autre	- 0.80 (0.67, 0.97) 0.74 (0.60, 0.90)	- 0.019 0.002	- 0.81 (0.67, 0.97) 0.74 (0.61, 0.90)	- 0.024 0.003
Type ICI anti-PD(L)1 (réf.) anti-CTLA4 ipilimumab/nivolumab	- 0.96 (0.60, 1.52) 0.57 (0.39, 0.85)	- 0.9 0.005	- 0.97 (0.61, 1.54) 0.55 (0.37, 0.81)	- >0.9 0.003
Ligne adjuvant (réf.) 1-2 ≥ 3	- 5.83 (2.41, 14.1) 4.39 (1.78, 10.8)	- <0.001 0.001	- 5.89 (2.44, 14.2) 4,45 (1,81, 11,0)	- <0.001 0.001
Dysthyroïdie	0.49 (0.35, 0.69)	<0.001	0.64 (0.45, 0.90)	0.010

L'effet bénéfique de la dysthyroïdie sur la SG s'ajoute à celui d'autres EI immuno-induits

Nous avons ensuite cherché à savoir si le fait de développer un autre EI immuno-induit en plus de la dysthyroïdie augmentait la SG. Dans le groupe DT (n=90), 60 % des patients ont présenté un autre effet secondaire lié à l'immunothérapie. L'EI le plus fréquemment associé à la dysthyroïdie était les effets secondaires cutanés (33%), suivies par les effets digestifs (18%) et rhumatologiques (12%) (**Figure 3A**).

La survie globale augmentait lorsque la dysthyroïdie était associée à au moins un autre EI immuno-induit avec une médiane de SG passant de 21,4 mois (IC95% 12,1-NR) à 38,8 mois (IC95% 31,4-NR) avec un HR pour la SG de 0,38 (IC95%, 0,19-0,73, p=0,004) (**Figure 3B**).

(A)



(B)

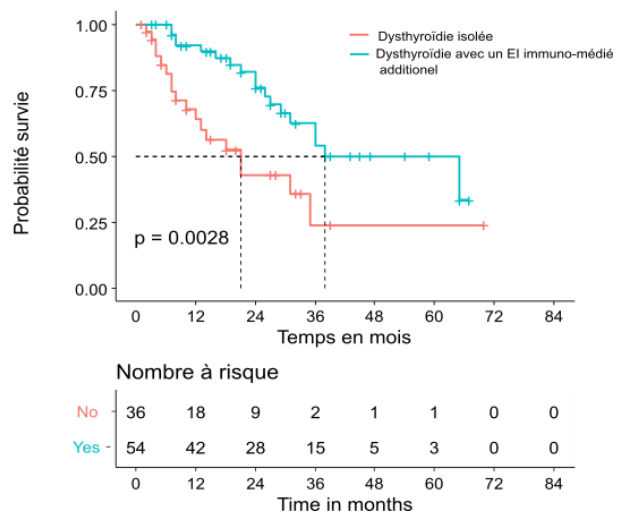


Figure 3. Événements indésirables immuno-induits additionnels dans le groupe dysthyroïdie. (A) Diagramme circulaire de la distribution des types d'EI immuno-induits additionnels en pourcentage. (B) Courbe de Kaplan Meier pour la SG en fonction de la présence d'au moins un EI immuno-induit supplémentaire. P-valeur évaluée à l'aide du test log-rank. EI =Effet Indésirable. SG = survie globale.

DISCUSSION

Cette étude rétrospective a évalué l'impact de la dysthyroïdie sur la survie globale dans une cohorte de 1385 patients traités par ICI, indépendamment de la localisation tumorale. La dysthyroïdie était associée à une meilleure survie globale. Cette association était indépendante des autres facteurs pronostiques et a persisté après ajustement sur le biais d'immortalité. La médiane de SG des patients qui ont eu une dysthyroïdie sous ICI augmentait par rapport à ceux qui n'en ont pas eu. De plus, chez les patients présentant une dysthyroïdie induite par l'ICI, le fait d'avoir un EI immuno-induit supplémentaire semblait améliorer la survie globale.

L'un des points forts de cette étude est la taille de la cohorte. Pour rassembler cette cohorte de 1 385 patients, nous avons utilisé ConSoRe, un outil d'exploration de données développé dans plusieurs centres anticancéreux français. La collecte des données dans les études rétrospectives se fait souvent sur des registres ou des bases de données nécessitant une intervention humaine fastidieuse. Ces méthodes sont longues et sources d'erreurs. ConSoRe permet la constitution de grandes cohortes rétrospectives de manière automatisée et améliore la qualité des données grâce à ses multiples sources de recherche dans le Dossier Patient Informatisé. Ainsi, notre étude ne comporte aucune donnée manquante et moins de patients perdus de vue que les autres études publiées dans la littérature (22). ConSoRe permet ainsi d'améliorer la robustesse des études en vie réelle.

De plus, notre suivi est beaucoup plus long que les études précédentes dans le domaine (22). Le suivi est un point critique dans les études rétrospectives. Dans ce type de données de vie réelle, il est essentiel d'avoir un suivi suffisamment long pour détecter le maximum d'événement. C'est un point crucial car la dysthyroïdie peut survenir à tout moment pendant le traitement par ICI. Dans notre étude, le suivi médian était d'environ 30 mois alors qu'il n'atteignait que 9 mois dans l'étude de Street et al. (22). De plus, aucun biais de suivi entre les groupes n'a été observé. Cela suggère que les patients ont été suivis suffisamment longtemps pour détecter les cas de dysthyroïdie dans les deux groupes.

Par ailleurs, nous avons soigneusement pris en compte les éventuels biais statistiques. Le biais d'immortalité est un biais classique des études sur les effets indésirables reliés à l'immunothérapie. Le biais d'immortalité survient lorsque l'occurrence de l'événement d'intérêt dépend du temps. C'est le cas de la dysthyroïdie qui survient plusieurs semaines après le début du traitement par ICI. Par définition, les patients qui développent une dysthyroïdie pendant l'ICI vivent assez longtemps pour la développer. Ils sont considérés comme "immortels" depuis le début de l'ICI jusqu'à la dysthyroïdie induite par l'ICI, ce qui accentue artificiellement l'effet de la dysthyroïdie sur la SG. Cependant, de nombreuses études sur les EI immuno-induits, et notamment sur la dysthyroïdie, ne tiennent pas compte de ce biais d'immortalité (16,30). Dans notre étude, nous avons utilisé deux méthodes pour limiter ce biais : l'analyse landmark et un modèle de Cox multivarié considérant la dysthyroïdie comme une variable dépendante du temps. Ces deux méthodes validées pour la prise en compte du biais d'immortalité ont donné des résultats comparables et consistants avec les données de la littérature. Nous avons donc pu confirmer l'association entre la dysthyroïdie et la SG, indépendamment du biais d'immortalité.

Notre étude présente certaines limites intrinsèques : Premièrement, dans notre étude, l'incidence de la dysthyroïdie (7 %) était plus faible que dans d'autres études sur le sujet. Cependant, cette incidence dépend fortement de la définition de la dysthyroïdie. Dans les études évaluant la thyroïdite, l'incidence est d'environ 7% (13). ConSoRe s'appuie sur le Traitement Automatique du Langage et utilise des termes trouvés dans les DPI afin de rechercher et de collecter des données. Ainsi, seuls les DPI avec un diagnostic écrit ("hypothyroïdie", "hyperthyroïdie", "thyrotoxicose", "dysthyroïdie", "thyroïdite") ont été sélectionnés. Les variations biologiques de la TSH sans diagnostic écrit n'ont pas été détectées par la recherche ConSoRe, ce qui a diminué artificiellement l'incidence. Deuxièmement, le Performans Status (PS) et le score de comorbidité de Charlson n'ont pas pu être extraits par notre outil d'exploration de données. Cependant, dans d'autres études, le PS et le score de comorbidité de Charlson ont été associés à la SG, mais n'ont pas modifié l'association entre la dysthyroïdie et la SG dans l'analyse multivariée (22). Les développements futurs de ConSoRe devraient permettre de corriger ce point. Enfin, le type de tumeur évalué était caractéristique de notre centre. En effet, les principaux types de tumeurs inclus étaient des cancers du poumon (58%) et des cancers urologiques (22%), avec

seulement quelques patients atteints de mélanome (3%), en raison de la spécificité de recrutement de notre centre.

Du point de vue biologique, les mécanismes précis qui sous-tendent la dysthyroïdie immuno-induite sont inconnus. En ce qui concerne la toxicité cutanée, il a été démontré que des clones spécifiques de cellules T reconnaissent des auto-antigènes partagés dans le cancer du poumon et la peau, ce qui entraîne à la fois une toxicité cutanée et une réponse tumorale (31). En ce qui concerne le dysfonctionnement de la thyroïde, une étude suggère que les auto-anticorps thyroïdiens avant ou pendant l'ICI pourraient médier la toxicité liée à l'immunothérapie (32). D'autres études sont nécessaires pour élucider ces mécanismes. De même, le rationnel biologique de la différence entre les sexes dans la survenue des EI immuno-induits n'est toujours pas élucidé. De plus en plus de données soulignent la différence entre le système immunitaire masculin et féminin (33) comme par exemple la plus forte proportion de femmes développant des maladie auto-immunes par rapport aux hommes (34). Dans notre cohorte, les femmes développaient plus fréquemment une dysthyroïdie que les hommes, comme cela a déjà été décrit (35). Dans une récente méta-analyse portant sur l'impact du sexe sur l'efficacité des ICI, les deux sexes bénéficient des ICI, mais l'ampleur de l'effet était plus important chez les hommes (36). D'autres études devraient prendre en compte la balance bénéfice/risque du traitement par ICI chez les femmes en considérant le risque potentiel de développement d'EI immuno-induits.

D'un point de vue clinique, la dysthyroïdie était plus fréquente avec l'association ipilimumab/nivolumab dans notre cohorte, alors qu'aucune dysthyroïdie ne s'est produite avec l'ipilimumab en monothérapie. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature qui ont déjà décrit des différences de réponse et de toxicité entre les classes d'ICI. Dans notre cohorte, la dysthyroïdie a réduit le risque de décès de près de 40 % après prise en compte du biais d'immortalité. La dysthyroïdie a eu un effet plus important sur la survie globale, avec un aHR de 0,64 par rapport aux études précédentes (Street et al. aHR 0,80, IC 95 % 0,71-0,89, $P < 0,001$)(22). Dans l'étude rétrospective de Street et al. le cancer du poumon ne représentait que 20 % de leur cohorte alors qu'il représentait 58 % dans la nôtre. Dans cette étude, le lien entre la dysthyroïdie et la SG était plus fort dans le cancer du poumon que dans les autres localisations. Ce résultat pourrait s'expliquer par le développement embryonnaire

commun de la thyroïde et du poumon (37). Après application d'un landmark à 6 mois, la médiane de SG passait de 25,4 mois dans le groupe NDT mois à 36,7 mois dans le groupe DT. À notre connaissance, aucune amélioration de la médiane de SG en fonction de la dysthyroïdie n'a déjà été décrite.

Nous avons précédemment décrit l'impact positif de la dysthyroïdie induite par l'ICI sur la survie, mais cet EI est souvent accompagné d'autres EI immuno-induits. En effet, 60% des patients atteints de dysthyroïdie ont développé un second EI, notamment un EI cutané. De manière intéressante, Tang a récemment décrit l'impact positif de l'EI immuno-induit cutané sur la survie (38) . Dans nos analyses exploratoires, les patients atteints de dysthyroïdie associée à un EI immuno-induit supplémentaire avaient une médiane de SG plus élevée (par rapport à la dysthyroïdie seule). Nos résultats confirment les conclusions de Shankar et al (21) décrivant l'impact des EI immuno-médiés multisystème sur la SG dans une cohorte rétrospective traitée par ICI (1 EI immuno-induit aHR : 0,86 vs. EI immuno-induit multisystème HR : 0,57).

En routine clinique, une collaboration étroite avec les endocrinologues est obligatoire pour gérer la dysthyroïdie. Dans la phase aiguë, il est aujourd'hui recommandé de poursuivre l'ICI et d'éviter les traitements antithyroïdiens de synthèse (14). Dans la phase chronique, la substitution hormonale est souvent poursuivie au long court et le suivi endocrinologique doit être continué. Cependant, des travaux récents ont montré que ce suivi est souvent négligé après le traitement par ICI, alors même que la dysthyroïdie peut survenir après l'arrêt du traitement (39).

En conclusion, la dysthyroïdie est associée à une meilleure survie globale chez les patients traités par des inhibiteurs de checkpoint immunitaire, indépendamment de la localisation de la tumeur et de la ligne de traitement. Les futures études sur les effets secondaires reliés à l'immunothérapie devront prendre en compte le biais d'immortalité avec une méthode statistique adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
3. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 5 avr 2018;378(14):1277-90.
4. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 5 déc 2020;396(10265):1817-28.
5. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *JCO*. 1 oct 2019;37(28):2518-27.
6. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *JCO*. 10 juin 2018;36(17):1675-84.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2017;377(20):1919-29.
8. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 févr 2020;382(9):810-21.
9. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 26 janv 2022 [cité 23 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41571-022-00600-w>
10. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 juill 2019;5(7):1008.

11. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 févr 2018;4(2):173.
12. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 5 oct 2017;377(14):1345-56.
13. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, Hu MI, Thosani S, Lavis VR, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid.* oct 2018;28(10):1243-51.
14. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocrine-Related Cancer.* févr 2019;26(2):G1-18.
15. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* juill 2017;28:iv119-42.
16. 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.* févr 2019;145(2):511-21.
17. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 avr 2020;6(4):519.
18. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *Journal of Clinical Oncology.* :14.
19. Quach HT, Dewan AK, Davis EJ, Ancell KK, Fan R, Ye F, et al. Association of Anti-Programmed Cell Death 1 Cutaneous Toxic Effects With Outcomes in Patients With Advanced Melanoma. *JAMA Oncol.* 1 juin 2019;5(6):906.
20. Guida M, Strippoli S, Maule M, Quaglino P, Ramondetta A, Chiaron Sileni V, et al. Immune checkpoint inhibitor associated vitiligo and its impact on survival in patients with metastatic melanoma: an Italian Melanoma Intergroup study. *ESMO Open.* avr 2021;6(2):100064.
21. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1 déc 2020;6(12):1952.

22. Street S, Chute D, Strohhahn I, Zhao S, Rengarajan M, Faje A, et al. The positive effect of immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis on overall survival accounting for immortal time bias: a retrospective cohort study of 6596 patients. *Annals of Oncology*. août 2021;32(8):1050-1.
23. Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mars 2007;16(3):241-9.
24. Chmielewska I, Dudzińska M, Szczyrek M, Świrski J, Wojas-Krawczyk K, Zwolak A. Do endocrine adverse events predict longer progression-free survival among patients with non-small-cell lung cancer receiving nivolumab? *PLOS ONE*. 29 sept 2021;16(9):e0257484.
25. Lima Ferreira J, Costa C, Marques B, Castro S, Victor M, Oliveira J, et al. Improved survival in patients with thyroid function test abnormalities secondary to immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother*. 1 févr 2021;70(2):299-309.
26. Heudel P, Livartowski A, Arveux P, Willm E, Jamain C. ConSoRe : un outil permettant de rentrer dans le monde du big data en santé. *Bulletin du Cancer*. nov 2016;103(11):949-50.
27. Heudel PE, Fervers B, Durand T, Chabaud S, Michallet AS, Gomez F, et al. Second primary cancers: a retrospective analysis of real world data using the enhanced medical research engine ConSoRe in a French comprehensive cancer center. *Int J Clin Oncol*. oct 2021;26(10):1793-804.
28. Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. Challenges of guarantee-time bias. *J Clin Oncol*. 10 août 2013;31(23):2963-9.
29. Therneau T, Crowson C, Atkinson E. Using Time Dependent Covariates and Time Dependent Coefficients in the Cox Model. :27.
30. Thuillier P, Joly C, Alavi Z, Crouzeix G, Descourt R, Quere G, et al. Thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with a better progression-free survival and overall survival in non-small cell lung cancer: an original cohort study. *Cancer Immunol Immunother*. juill 2021;70(7):2023-33.
31. Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S, et al. Association of Checkpoint Inhibitor–Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 juill 2019;5(7):1043.
32. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. mars 2017;28(3):583-9.
33. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. oct 2016;16(10):626-38.
34. Whitacre CC, Reingold SC, O’Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science*. 26 févr 1999;283(5406):1277-8.

35. Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, Scolyer RA, Lo SN, Carlino MS, et al. Thyroid Immune-related Adverse Events Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 sept 2021;106(9):e3704-13.
36. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. juin 2018;19(6):737-46.
37. Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development*. déc 1991;113(4):1093-104.
38. Tang K, Seo J, Tiu BC, Le TK, Pahalyants V, Raval NS, et al. Association of Cutaneous Immune-Related Adverse Events With Increased Survival in Patients Treated With Anti–Programmed Cell Death 1 and Anti–Programmed Cell Death Ligand 1 Therapy. *JAMA Dermatology*. 1 févr 2022;158(2):189-93.
39. Zhou N, Velez MA, Bachrach B, Gukasyan J, Fares CM, Cummings AL, et al. Immune checkpoint inhibitor induced thyroid dysfunction is a frequent event post-treatment in NSCLC. *Lung Cancer*. nov 2021;161:34-41.

ANNEXES

Annexe 1. Caractéristiques des patients de la population landmark 6 mois. DT = dysthyroïdie. NDT = pas de dysthyroïdie. ICI = Inhibiteur de Checkpoint Immunitaire. Pourcentage donnés entre parenthèses

	Total (n=868)	DT groupe (n=74)	NDT groupe (n=794)
Age (median, en année)	64	61	65
Sexe			
homme	540 (62)	41 (55)	499 (63)
femme	328 (38)	33 (45)	295 (37)
Tabac (actif ou sevré)			
oui	495 (57)	48 (65)	447 (56)
non	373 (43)	26 (35)	347 (44)
Diagnostic			
poumon	485 (56)	47 (64)	440 (55)
vessie	47 (5.4)	4 (5.3)	43 (5)
rein	147 (17)	11 (14)	134 (17)
mélanome	26 (3)	1 (1.3)	25 (3)
lymphome	41 (4.7)	1 (1.3)	40 (5)
autre	122 (14)	10 (13)	112 (14)
Ligne			
adjuvant	26 (3)	5 (7)	21 (3)
1-2	715 (82)	62 (84)	653 (82)
≥ 3	127 (15)	7 (9)	120 (15)
Type ICI			
anti-PD(L)1	796 (92)	60 (81)	736 (93)
anti-CTLA4	18 (2)	0 (0)	18 (2)
ipilimumab/nivolumab	54 (6)	14 (19)	40 (5)

Annexe 2. Analyse univariée dépendante et indépendante du temps

	Hazard ratio du modèle indépendant du temps (95 %IC)	p- valeur	Hazard ratio du modèle dépendant du temps (95% IC)	p- valeur
Sexe (femme vs. homme)	0.79 (0.68, 0.92)	0.002	0.79 (0.68, 0.92)	0.002
Age (>65 ans)	1.19 (1.03, 1.37)	0.015	1.20 (1.04, 1.38)	0.012
Type tumoral				
poumon (réf.)	-	-	-	-
- urinaire	0.84 (0.70-1.00)	0.050	0.83 (0.7-1.00)	0.046
- autre	0.75 (0.63-0.91)	0.03	0.75 (0.62-0.91)	0.003
ICI type				
anti-PD(L)1 (réf.)	-	-	-	-
anti-CTLA4	0.91 (0.59, 1.41)	0.7	0.91 (0.59, 1.41)	0.7
ipilimumab/nivolumab	0.53 (0.36, 0.78)	0.001	0.53 (0.36, 0.77)	0.001
Ligne				
adjuvant (réf.)	-	-	-	-
1-2	5.30 (2.20, 12.8)	<0.001	5.32 (2.21, 12.8)	<0.001
≥ 3	3.86 (1.57, 9.46)	0.003	3.86 (1.57, 9.47)	0.003
Dysthyroïdie	0.46 (0.33, 0.65)	<0.001	0.59 (0.42, 0.83)	0.002

Annexe 3. *Abstract soumis à l’American Society Of Clinical Oncology (ASCO) 2022*

Categories: Developmental Therapeutics—Immunotherapy, Other IO-related topics

Title: Dysthyroidism during immune checkpoint inhibitors is associated with improved overall survival in solid tumors: Data-mining of 1,385 electronic patient records.

Authors:

Mathilde Beaufile 1*, Vincent Amodru 2*, Manuel Tejeda 3, Brice Chanez¹, Anne Sophie Chrétien 4, Gwenaëlle Gravis 1, Anne Madroszyk 1, Anthony Gonçalves 1, Aaron Lisberg 5, Daniel Olive 4, Louis Tassy 1, Frederic Castinetti^{2†}, Philippe Rochigneux^{†1, 4}

* Equal contribution as first authors

† Equal contribution as last authors

1: Institut Paoli-Calmettes, Department of Medical Oncology, Marseille, France

2: Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Department of Endocrinology, Hôpital de la Conception, Marseille, France.

3: Institut Paoli-Calmettes, Department of Informatics, Marseille, France

4: Centre de recherche en Cancerologie de Marseille, Team Immunity and Cancer, Marseille, France.

5: David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA/United States of America.

Keywords: immune checkpoints inhibitors, thyroid dysfunction, dysthyroidism, immune related adverse events, big data.

Title: Dysthyroidism during immune checkpoint inhibitors is associated with improved overall survival in solid tumors: Data-mining of 1,385 electronic patient records.

Background: Medical treatment of solid tumors cancer has irreversibly changed since the development of immune checkpoint inhibitors (ICI). However, immune-related adverse events (irAE) are challenging in routine practice. Dysthyroidism is the most common endocrine irAE and small series suggest that dysthyroidism might be associated with ICI efficacy. This led us to explore the association between ICI-induced dysthyroidism and overall survival (OS) in a large cohort of solid tumor patients (pts) using data mining of electronic patient records (EPR).

Methods: ConSoRe is a new generation data analytics solution using natural language processing to search aggregated data and perform advanced data mining. It was used for data extraction from EPR of pts treated with ICI for solid tumors in Institut Paoli-Calmettes (Marseille Cancer Center, France), with validation using manual screening of 28.8% EPR. All dysthyroidism were verified and only dysthyroidism ICI-induced were retained. Survival analyses were performed by Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test (survminer R package). In the uni/multivariate analysis, the Cox proportional-hazards model was used to estimate the variables associated with OS, using hazard ratio (HR) and its associated 95% confidence interval.

Results: Data extraction identified 1,385 pts treated with ICI in 2011-2021. Dysthyroidism was observed in 90 pts (6.5%), including 22 hyperthyroidism (24%), 36 hypothyroidism (40%) and 32 hyperthyroidism and hypothyroidism (36%). In this cohort, 81 % of the dysthyroidism were related to PD(L)-1 inhibitors and 19 % to CTLA-4/PD(L)-1 inhibitors combination. No statistical difference was observed in term of tumor location between patients with or without dysthyroidism. Dysthyroidism was associated with improved OS (HR=0.46, IC95% 0.29-0.70, p=0.0005) with a median OS of 65 months (mo) vs. 30 mo in patients without dysthyroidism. Survival impact of dysthyroidism was consistent using a 2-mo landmark analysis, fixed on median time to dysthyroidism. In multivariate analysis including sex, age, tumor localization, line numbers and type of ICI, dysthyroidism was independently associated with an improved OS (HR=0.49, IC95% 0.32-0.75, p=0.001), as presented in Table 1.

Conclusion: Data mining identified a large number ICI-induced dysthyroidism, associated with an improved OS. The onset of dysthyroidism might help oncologist detecting patients more likely to benefit from ICI.

Characteristic	HR	95% CI	p
Age: >65 vs <65	1.18	0.99, 1.41	0.071
Sex: Female vs Male	0.83	0.68, 1.00	0.051
Dysthyroidism (yes vs no)	0.49	0.32, 0.75	0.001
Tumor localization (ref : lung):			
melanoma	0.87	0.51, 1.50	0.6
bladder	1.21	0.86, 1.70	0.3
kidney	1.00	0.78, 1.29	>0.9
ICI group (ref : anti-PD(L)1)			
anti-CTLA4	1.00	0.58, 1.73	>0.9
ipilimumab/nivolumab	0.65	0.41, 1.04	0.071

Dysthyroidism during immune checkpoint inhibitors is associated with improved overall survival in solid tumors : Data-mining of 1,385 electronic patient records.

Mathilde Beaufils ^{1,3*}, Vincent Amodru ^{2*}, Manuel Tejada ³, Brice Chaner ¹, Anne Sophie Chretien ⁴, Gwennaelle Gravis ¹, Anne Madroszyk ¹, Anthony Gonçalves ¹, Aaron Lisberg ⁵, Daniel Olive ⁴, Louis Tassy ¹, Frederic Castinetti ^{2,4}, Philippe Rochigneux ^{1,4}

* Equal contribution as first authors. 1: Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France. 2: Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Department of Endocrinology, Hôpital de la Conception, Marseille, France. 3: Institut Paoli-Calmettes, Department of Informatics, Marseille, France. 4: Centre de recherche en Cancérologie de Marseille, Team Immunity and Cancer, Marseille, France. 5: David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA/United States of America.



Abstract number : 2659
Author contact :
BEAUFLISM@ipc.unicancer.fr

BACKGROUND

- ❖ Immune checkpoint inhibitors (ICI) revolutionized solid tumor treatment.
- ❖ Dysthyroidism is the most frequent endocrine immune-related adverse event (irAE) and is likely to be permanent ¹.
- ❖ Dysthyroidism impact on overall survival (OS) has been explored in few retrospective studies and additional data in large cohort are needed ².

METHODS

❖ **Study design** : This retrospective study use ConSoRe, a new data mining tool to select patient in Institut Paoli-Calmettes (IPC), Marseille, France. ConSoRe uses natural language processing to aggregate structured and unstructured data allowing for construction of large cohorts via automated data extraction from electronic patient records (EPR).

❖ **Statistical analyses** : To account for immortal bias, we performed a multivariate analysis on OS including a time-varying Cox model and a time-independent Cox model. Additionally, we analysed OS without landmark and with a 2-month and 6-month landmark.

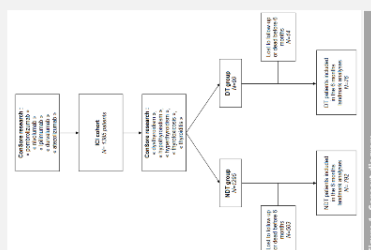


Figure 1. Consort diagram

- ❖ **Patients** : ConSoRe identified 1,385 patients treated with ICI between 2011 and 2021 in IPC. Among them, 90 patients experienced immune-related dysthyroidism (DT group). In landmark cohort, patients who died or were lost to follow-up before 6 months were excluded.

RESULTS

- ❖ In multivariate analyses, dysthyroidism was associated with OS with HR for OS of **0.49 (95%CI, 0.35-0.69, p<0.001)**. HR adjusted in the time-varying model was **0.64 (95%CI, 0.45-0.90, p=0.01)**.
- ❖ Median OS in the DT group was improved with **35.3 months (95%CI, 27.4-47.5)** vs **15.4 months (95%CI, 13.6-17.5)** in the NDT group.
- ❖ In the 6-month landmark population, median OS in the DT group was **36.7 months (95%CI, 29.4-47.5)** vs **25.4 months (95%CI, 22.7-27.8)** in the NDT group.

	Total (n=1385)	DT group (n=90)	NDT group (n=1295)
Sex			
male	882 (63.7)	48 (53.3)	834 (64.4)
female	503 (36.3)	42 (46.7)	461 (35.6)
Smoker (former or current)			
yes	801 (57.8)	58 (64.4)	743 (57.4)
no	584 (42.2)	32 (35.6)	552 (42.6)
Tumor type			
lung	807 (58.3)	57 (63.3)	750 (57.9)
bladder	297 (21.4)	21 (23.3)	276 (21.2)
melanoma	207 (14.9)	11 (12.2)	196 (15.1)
lymphoma	43 (3.1)	2 (2.2)	41 (3.2)
other	46 (3.3)	1 (1.1)	45 (3.5)
Line			
1-2	33 (2.4)	6 (6.7)	27 (2.1)
≥3	1170 (84.5)	76 (84.4)	1094 (84.5)
Type of ICI			
anti-PD-L1	1282 (93)	73 (81)	1209 (93)
anti-CTLA-4	27 (1.9)	0 (0)	27 (2)
ipilimumab/nivolumab	75 (5.4)	17 (19)	58 (4.5)

Table 1. Clinical characteristics of the population of 1,385 patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) with or without dysthyroidism. Percentages are given in parentheses. DT: dysthyroidism group, NDT: no dysthyroidism group.

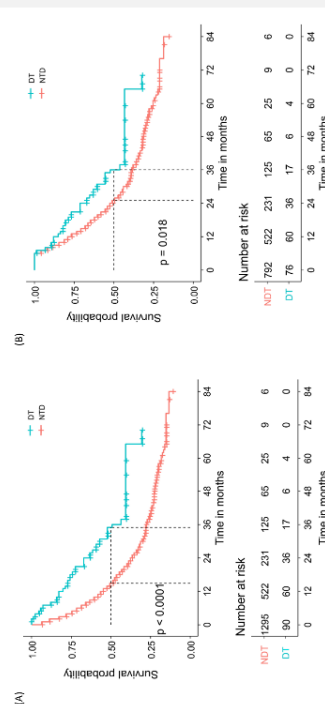


FIGURE 2. OS according to dysthyroidism. (A) OS of the whole cohort without landmark. (B) OS with 6-month landmark. DT: dysthyroidism group; NDT: no dysthyroidism group. p-value assessed with log-rank test.

	Time-independent Model Hazard Ratio (95% CI)	p-value	Time-varying Cox Model Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Sex (female vs. male)	0.80 (0.69, 0.93)	<0.004	0.80 (0.68, 0.93)	0.004
Age (<65 yo)	1.11 (0.96, 1.28)	0.2	1.12 (0.97, 1.29)	0.12
Tumor type (ref: lung)				
bladder	0.80 (0.67, 0.97)	0.019	0.81 (0.67, 0.97)	0.024
melanoma	0.74 (0.60, 0.90)	0.002	0.74 (0.61, 0.90)	0.003
other	-	-	-	-
ICI type (ref: anti-PD-L1)				
anti-CTLA-4	0.96 (0.60, 1.52)	0.9	0.97 (0.61, 1.54)	>0.9
ipilimumab/nivolumab	0.57 (0.39, 0.85)	0.005	0.55 (0.37, 0.81)	0.003
Line (ref: 1-2)				
≥3	5.83 (2.41, 14.1)	<0.001	5.89 (2.44, 14.2)	<0.001
Dysthyroidism	0.49 (0.35, 0.69)	<0.001	0.64 (0.45, 0.90)	0.010

Table 2. Multivariate Cox analyses for overall survival using time-independent and time-varying models. ICI: immune checkpoint inhibitors

CONCLUSIONS

- ❖ Immune-related dysthyroidism is associated with OS.
- ❖ Dysthyroidism improve overall survival in patient treated with ICI.
- ❖ Our study highlights the importance of taking immortal bias into account.

REFERENCES

- Wang, Yucal et al. "Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA oncology* vol. 5,7 (2019): 1008-1019.
- Street, S et al. "The positive effect of immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis on overall survival accounting for immortal time bias: a retrospective cohort study of 6596 patients." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 32,8 (2021).

Presented at the 2022 ASCO Annual Meeting

LISTE DES ABBREVIATIONS

SG = survie globale

EI = effet indésirable

DT : dysthyroïdie

NDT = non dysthyroïdie

DPI = dossier patient informatisé

IPC= Institut Paoli-Calmettes

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque. ”



Contexte : Le traitement médical des cancers solides a radicalement changé depuis le développement des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI). Cependant, les effets indésirables (EI) immuno-induits sont un défi dans la pratique courante. La dysthyroïdie est l'EI endocrinien le plus fréquent et certaines séries suggèrent que la dysthyroïdie pourrait être associée à l'efficacité des ICI. Ceci nous a conduit à explorer l'association entre la dysthyroïdie induite par les ICI et la survie globale (SG) dans une grande cohorte de patients atteints de tumeurs solides en utilisant l'exploration des données des dossiers patients informatisés (DPI).

Patients et méthodes : ConSoRe est un outil d'analyse de données de nouvelle génération utilisant le Traitement Automatique du Langage (TAL) pour rechercher des données agrégées et effectuer une exploration de données avancée. Cet outil a été utilisé pour extraire des DPI les données des patients traités par ICI pour un cancer solide à l'Institut Paoli-Calmettes (Centre anticancéreux de Marseille, France). Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test log-rank (package R survminer). Une analyse landmark a été utilisée pour prendre en compte le biais d'immortalité. Dans l'analyse univariée et multivariée, un modèle de Cox à risques proportionnels a été utilisé pour estimer les variables associées à la SG. Le hazard Ratio (HR) a été estimé avec un intervalle de confiance à 95%. Deux modèles ont été réalisés, un modèle de Cox dit dépendant du temps et un modèle de Cox dit indépendant du temps.

Résultats : L'extraction des données a permis d'identifier 1 385 patients traités par ICI entre 2011 et 2021. La survenue d'une dysthyroïdie a été observée chez 90 pts (7%). La dysthyroïdie a été associée à une meilleure SG (HR=0,46, 95%CI 0,33-0,65, $p<0,001$) avec une médiane de SG de 35,3 mois (mo) chez les patients atteints de dysthyroïdie (groupe DT) contre 15,4 mo chez les patients sans dysthyroïdie (groupe NDT). Lorsqu'un landmark à 6 mois était appliqué, l'impact de la dysthyroïdie sur la survie était similaire avec une médiane de SG passant de 25,5 mo (95%CI 22,8-27,8) dans le groupe NDT à 36,7 mo (95%CI 29,4-NR) dans le groupe DT. Dans l'analyse multivariée, la dysthyroïdie était indépendamment associée à une meilleure SG (HR=0,49, 95%CI 0,35-0,69, $p=0,001$). Après ajustement dans le modèle de Cox dépendant du temps, cette association était toujours significative (aHR=0,64 95%CI 0,45-0,90 $p=0,010$).

Conclusion : La dysthyroïdie survenue chez les patients sous ICI était associée à une meilleure SG même après prise en compte du biais d'immortalité. L'apparition de la dysthyroïdie pourrait aider les oncologues à détecter les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'ICI.

Mots-clés : inhibiteurs de checkpoint immunitaire, dysthyroïdie, événement indésirables immuno-induits, mégadonnées.