

## SYNOPSIS DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE (RNIPH)

<b>Version et Date</b>	20/11/2023
<b>Titre de l'étude</b>	<b>Assessment of TROP2 expression in refractory thyroid cancers and anaplastic thyroid cancers</b>
<b>Titre abrégé / Acronyme</b>	<b>ASTEROID</b>
<i>Titre du projet dans un langage aisément compréhensible par le public</i>	Expression de TROP2 dans les cancers thyroïdiens réfractaires et les cancers thyroïdiens anaplasiques
<b>Responsable du Traitement de données</b>	CENTRE FRANCOIS BACLESSE 3, avenue du Général Harris 14076 CAEN Cedex
<b>Responsable de la Mise en œuvre du Traitement</b>	Dr Renaud CIAPPUCCINI Médecin <a href="mailto:r.ciappuccini@baclesse.unicancer.fr">r.ciappuccini@baclesse.unicancer.fr</a>
<b>Personne en charge de la recherche /recueil de données</b>	Dr Renaud CIAPPUCCINI Médecin <a href="mailto:r.ciappuccini@baclesse.unicancer.fr">r.ciappuccini@baclesse.unicancer.fr</a>
<b>Contexte</b>	<input type="checkbox"/> Thèse ou mémoire <input checked="" type="checkbox"/> Recherche hors thèse ou mémoire <input checked="" type="checkbox"/> Collaboration avec un autre établissement / organisme (INSERM, groupe coopérateur, autres) <input type="checkbox"/> Transfert de données
<b>Nombre de centres</b>	18
<b>Centres Associés (si applicable)</b>	APHP Pitié-Salpêtrière, Paris APHP Saint Louis, Paris Centre Bergonié, Bordeaux CHU, Angers CHU, Bordeaux CHU, Lille CHU Nantes CHU Nîmes CHU Toulouse, Centre Jean Perrin, Institut Curie, Saint Cloud Centre Leclerc, Dijon Institut Gustave Roussy, Villejuif IUCT, Toulouse Centre Léon Bérard, Lyon Centre Antoine Lacassagne, Nice Centre Henri Becquerel, Rouen
<b>Type de données</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Données rétrospectives <input type="checkbox"/> Données prospectives <input checked="" type="checkbox"/> Réutilisation d'échantillons biologiques préalablement collectés
<b>OBJECTIFS de la RECHERCHE et INTERET POUR LA SANTE PUBLIQUE</b>	
<b>Pathologie</b>	Cancers de la thyroïde

<p><b>Contexte / Rationnel de l'étude / Objectif principal</b></p>	<p> <input type="checkbox"/> Diagnostics  <input type="checkbox"/> Prévention et traitement  <input type="checkbox"/> Prise en charge des patients  <input type="checkbox"/> Organisation des établissements de santé  <input type="checkbox"/> Politiques publiques de santé  <input checked="" type="checkbox"/> Compréhension des maladies  <input type="checkbox"/> Autre :         </p>
	<p><b>Description brève et compréhensible de l'intérêt pour la santé publique :</b></p> <p>Les cancers thyroïdiens réfractaires ont globalement un pronostic réservé. Lorsque les cancers thyroïdiens différenciés (CTD) réfractaires à l'iode sont métastatiques ou localement avancés non résécables, progressifs, avec un volume tumoral significatif, il y a généralement une indication à une thérapie systémique, en utilisant des inhibiteurs de tyrosine kinase multicibles (Haugen Thyroid 2016). Lorsqu'il existe une anomalie moléculaire, le plus fréquemment une mutation de BRAF, ou plus rarement un réarrangement de NTRK ou une fusion de RET, des inhibiteurs sélectifs peuvent être utilisés (de la Fouchardière Bull Cancer 2019). Les options thérapeutiques deviennent limitées en cas d'échec des traitements antiangiogéniques et/ou des thérapies ciblées. Les cancers anaplasiques de la thyroïde (CAT) sont encore plus rares et ont un pronostic plus péjoratif (Jannin Cancers 2022). En l'absence d'anomalie moléculaire identifiée accessible à une thérapie ciblée, et lorsque l'état du patient le permet, la radiochimiothérapie est classiquement utilisée en première intention. En cas de mutation de BRAF ou des exceptionnels réarrangements de NTRK ou ALK, les thérapies ciblées sont généralement efficaces mais de façon limitée dans le temps (Subbiah JCO 2018 ; Bible Thyroid 2021). La recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques s'avère nécessaire dans ces situations d'échec au traitement.</p> <p>Trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2), ou transducteur de signal calcique associé aux tumeurs 2, est une glycoprotéine transmembranaire sur-exprimée dans de nombreux cancers (Dum Pathobiology 2021). De plus, la sur-expression de TROP2 est un facteur pronostique péjoratif dans les cancers solides (Zeng Sci Reports 2016). Un anticorps conjugué (antibody-drug conjugate, ou ADC) ciblant TROP2, le sacituzumab-govitecan, a été développé, permettant par ce biais de délivrer du SN38, un métabolite de l'irinotécan, dans la cellule tumorale et son microenvironnement (Goldenberg Oncotarget 2018).</p> <p>Plusieurs équipes ont étudié l'expression de TROP2 dans la thyroïde, principalement en immunohistochimie (IHC). 50 à 97% des cancers papillaires thyroïdiens (CPT) expriment TROP2 au niveau membranaire (Dum Pathobiology 2021 ; Bychkov Pathology 2016 ; Liu Appl Immunohistochem Mol Morphol 2017 ; Simms Diagn Cytopathol 2016 ; Yang Eur Arch ORL 2018). Les CPT à cellules hautes expriment également très fréquemment TROP2 (Bychkov Pathology 2016). L'expression de TROP2 est très spécifique du CPT, l'expression dans les cancers folliculaires étant nulle ou exceptionnelle. Le niveau d'expression de TROP2 dans les CPT est corrélé à l'extension extra-thyroïdienne, l'envahissement ganglionnaire et la présence d'une mutation de BRAF (Guan Int J Clin Exp Pathol 2018).</p> <p>Les données dans les cancers peu différenciés sont peu nombreuses. Bychkov et al. ont étudié huit cancers peu différenciés dont deux étaient positifs pour TROP2. Nous n'avons pas trouvé de données dans les cancers oncocytaires. Dans les CAT, les valeurs rapportées sont très variables, de 10 à 65% (Dum Pathobiology 2021 ; Bychkov Pathology 2016 ; Simms Diagn Cytopath 2016 ; Seok Int J Surg Pathol 2021 ; Toda Cancers 2022). De</p>

## SYNOPSIS DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE (RNIPH)

	<p>manière attendue, la présence d'une expression de TROP2 était plus fréquemment observée dans les CAT avec contingent papillaire.</p> <p>Si l'expression de TROP2 en IHC a été bien décrite dans les tumeurs thyroïdiennes, les données dans la population spécifique des CTD réfractaires selon la définition de l'American Thyroid Association (ATA) 2015 font défaut. Les niveaux d'expression sont très variables dans les CAT. Ainsi, avant d'envisager l'utilisation des ADC anti-TROP2 dans les cancers thyroïdiens, il apparaît utile d'étudier l'expression de TROP2 dans les CTD réfractaires et les CAT, et de corrélérer cette expression aux données moléculaires et cliniques.</p> <p><b>Question médicale et objectif principal :</b> Notre but est de décrire l'expression de TROP2 en IHC dans une cohorte de patients représentant les différents sous-types de CTD réfractaires et de CAT, de la comparer à celle des patients non réfractaires et de la corrélérer aux données moléculaires, cliniques et pronostiques.</p> <p>L'objectif principal est de décrire le niveau d'expression de TROP2 en IHC chez des patients présentant un CTD réfractaire ou un CAT.</p> <p><b>Objectifs vulgarisés pour information des patients</b> L'objectif est d'étudier l'expression de TROP2 chez des patients pris en charge au sein du réseau national des Tumeurs Thyroïdiennes Réfractaires (TUTHYREF) pour un cancer réfractaire ou anaplasique.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Le critère d'évaluation principal est représenté par le niveau d'expression de TROP2 déterminé en IHC sur le bloc de la tumeur primitive ou la biopsie.
<b>Objectifs secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Explorer l'association entre le niveau d'expression de TROP2 en IHC et le caractère réfractaire.</li> <li>- Explorer l'association entre le niveau d'expression de TROP2 en IHC et les différents sous types histologiques.</li> <li>- Explorer l'association entre le niveau d'expression de TROP2 en IHC et les données cliniques.</li> <li>- Explorer l'association entre le niveau d'expression de TROP2 en IHC et les anomalies moléculaires.</li> <li>- Explorer l'association entre le niveau d'expression de TROP2 en IHC et les facteurs pronostiques.</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveau d'expression de TROP2 déterminé en IHC en fonction du caractère réfractaire ou non des lésions tumorales.</li> <li>- Niveau d'expression de TROP2 déterminé en IHC en fonction des différents sous-types histologiques.</li> <li>- Niveau d'expression de TROP2 déterminé en IHC en fonction des données cliniques.</li> <li>- Niveau d'expression de TROP2 déterminé en IHC en fonction des anomalies moléculaires.</li> <li>- Niveau d'expression de TROP2 déterminé en IHC en fonction des facteurs pronostiques.</li> </ul>
<b>METHODOLOGIE</b>	
<b>Description de la population concernée</b>	Patients pris en charge au sein du réseau TUTHYREF pour un cancer thyroïdien réfractaire ou anaplasique entre janvier 2010 et décembre 2021.

## SYNOPSIS DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE (RNIPH)

<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Au total, on inclura 200 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 150 patients avec un cancer réfractaire, dont 100 CPT, 50 folliculaires ou peu différenciés et 50 CAT ;</li> <li>- 50 patients avec un CTD non réfractaire ;</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients ne s'étant pas opposés à la réutilisation des données médicales aux fins de recherches en cancérologie. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cohorte des patients avec CTD réfractaire :</b></li> <li>• CTD réfractaire ou CAT ;</li> <li>• avec matériel histologique disponible et le plus près de la date de classification en réfractaire : pièce de la tumeur lors d'une thyroïdectomie totale ou biopsie d'une métastase ganglionnaire ou à distance;</li> <li>• <b>Cohorte des patients avec CTD non réfractaire :</b></li> <li>• pièce de la tumeur lors d'une thyroïdectomie totale, ou biopsie d'une métastase ganglionnaire ou à distance.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Méthodologie / Plan expérimental</b>	<p>Etude rétrospective multicentrique descriptive.</p>
<b>Liste des variables recueillies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données démographiques concernant la population : âge, sexe</li> <li>- Caractéristiques de la maladie : date de diagnostic de la maladie, chirurgie initiale (date, type), type histologique, facteurs histologiques d'agressivité, traitement par iode 131 (date, activité, résultat de la scintigraphie post-thérapeutique), description de la maladie localement avancée ou métastatique à distance, caractère réfractaire ou non à l'iode 131 des lésions selon l'ATA 2015, date du diagnostic du caractère réfractaire, type d'anomalies moléculaires</li> <li>- Description des traitements locaux et/ou systémiques</li> <li>- Récidive (date, localisation)</li> <li>- Réponse au traitement selon l'ATA</li> <li>- Date des dernières nouvelles ; si décès, date et cause</li> </ul>
<b>Variables sensibles utilisées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Commune de résidence de la personne</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Année et mois de naissance</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Dates de soins (JJMMAAAA)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Date de décès (JJMMAAAA)</li> <li><input type="checkbox"/> Commune de décès</li> <li><input type="checkbox"/> Aucune</li> </ul>
<b>Origine des données</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Health Data Hub</li> <li><input type="checkbox"/> Tiers</li> <li><input type="checkbox"/> SNDS (dont PMSI)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Dossiers médicaux</li> <li><input type="checkbox"/> Registre</li> <li><input type="checkbox"/> Enquête</li> <li><input type="checkbox"/> Cohorte</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Autre : analyses biologiques</li> </ul>

## SYNOPSIS DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE (RNIPH)

<b>Catégorie des données</b>	<input type="checkbox"/> Informations relatives aux bénéficiaires de soins et de prestations médico-sociales <input checked="" type="checkbox"/> Informations relatives à la prise en charge sanitaire, médico-sociale et financière associées à chaque bénéficiaire <input checked="" type="checkbox"/> Informations relatives aux pathologies des personnes concernées <input checked="" type="checkbox"/> Informations recueillies à l'occasion d'activités de préventions, de diagnostic, de soin ou de suivi social et médico-social <input type="checkbox"/> Informations relatives aux conditions sociales, environnementales, aux habitudes de vie et au contexte socio-économique des personnes concernées <input type="checkbox"/> Informations médico-sociales relatives à la situation des personnes en situation de handicap
<b>Plan d'analyse statistique</b>	Les variables qualitatives seront décrites à l'aide des effectifs et pourcentages, les variables quantitatives à l'aide de la moyenne (+/- écart-type) ou de la médiane et de l'étendue si l'hypothèse de normalité n'est pas vérifiée. Le seuil de significativité statistique sera fixé à 5% pour chaque analyse statistique et intervalle de confiance.
<b>Préparation et envoi des échantillons</b>	Matériel : lames blanches ou bloc Adresse d'envoi des échantillons : ANTICIPE, Florence GIFFARD  Anapath référente: Dr Virginie SAGUET-RYSANEK Relecture centralisée (lames virtuelles) : Myriam DECAUSSIN, HCL,
<b>Retombées attendues</b>	Ce travail scientifique, qui vise à mieux comprendre l'expression de TROP2 dans les CTD à réfractaires et les CAT, permettra d'obtenir des arguments afin de rechercher s'il y a un intérêt à envisager un essai clinique pour évaluer l'efficacité thérapeutique des ADC ciblant TROP2 dans ces cancers.
<b>PROTECTION DE LA VIE PRIVEE – CALENDRIER</b>	
<b>Information des patients et protection des droits</b>	<u>Information collective</u> : livret d'accueil, site internet, <u>Information individuelle</u> : note d'information et formulaire d'opposition à l'utilisation de données médicales et de réutilisation d'échantillons biologiques <u>Sécurité des données</u> : Engagement au respect des exigences institutionnelles
<b>Calendrier prévisionnel</b>	Dates de recueil et de saisie/validation des données : de nov 2023 à juin 2024  Date analyse statistique et valorisation : septembre 2024
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	- Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. <i>Thyroid</i> . 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. - de la Fouchardière C et al. The medical treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancers in 2019. A TUTHYREF® network review. <i>Bull Cancer</i> . 2019 Sep;106(9):812-819. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.04.012.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jannin A et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. <i>Cancers (Basel)</i>. 2022 Feb 19;14(4):1061. doi: 10.3390/cancers14041061.</li> <li>- Subbiah V et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. <i>J Clin Oncol</i>. 2018 Jan 1;36(1):7-13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.</li> <li>- Bible KC et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. <i>Thyroid</i>. 2021 Mar;31(3):337-386. doi: 10.1089/thy.2020.0944.</li> <li>- Dum D et al. Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression in Human Tumors: A Tissue Microarray Study on 18,563 Tumors. <i>Pathobiology</i>. 2022;89(4):245-258. doi: 10.1159/000522206. Epub 2022 Apr 27.</li> <li>- Zeng P et al. Impact of TROP2 expression on prognosis in solid tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Sci Rep</i>. 2016 Sep 20;6:33658. doi: 10.1038/srep33658.</li> <li>- Goldenberg DM et al. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. <i>Oncotarget</i>. 2018 Jun 22;9(48):28989-29006. doi: 10.18632/oncotarget.25615.</li> <li>- Bychkov A et al. TROP-2 immunohistochemistry: a highly accurate method in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma. <i>Pathology</i>. 2016 Aug;48(5):425-33. doi: 10.1016/j.pathol.2016.04.002. Epub 2016 Jun 14</li> <li>- Liu H et al. The Potential Diagnostic Utility of TROP-2 in Thyroid Neoplasms. <i>Appl Immunohistochem Mol Morphol</i>. 2017 Sep;25(8):525-533.</li> <li>- Simms A et al. TROP-2 expression in papillary thyroid carcinoma: Potential Diagnostic Utility. <i>Diagn Cytopathol</i>. 2016 Jan;44(1):26-31. doi: 10.1002/dc.23382. Epub 2015 Oct 19.</li> <li>- Yang X et al. The diagnostic value of TROP-2, SLP-2 and CD56 expression in papillary thyroid carcinoma. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i>. 2018 Aug;275(8):2127-2134. doi: 10.1007/s00405-018-5045-x. Epub 2018 Jun 27.</li> <li>- Guan Q et al. Overexpression of trophoblast cell surface antigen 2 is associated with BRAF V600E mutation and aggressive behavior in papillary thyroid cancer. <i>Int J Clin Exp Pathol</i>. 2018 Aug 1;11(8):4130-4139. eCollection 2018.</li> <li>- Seok JY et al. TROP-2, 5hmC, and IDH1 Expression in Anaplastic Thyroid Carcinoma. <i>Int J Surg Pathol</i>. 2021 Jun;29(4):368-377. doi: 10.1177/1066896920978597. Epub 2020 Dec 8.</li> <li>- Toda S et al. TROP-2, Nectin-4, GPNMB, and B7-H3 Are Potentially Therapeutic Targets for Anaplastic Thyroid Carcinoma. <i>Cancers (Basel)</i>. 2022 Jan 24;14(3):579. doi: 10.3390/cancers14030579.</li> </ul>
--	--