

Version n°X du JJ/MM/YYYY - N° :

Titre de l'étude	Intérêt pronostique de la TEP au ⁶⁸ Ga-PSMA dans les cancers thyroïdiens réfractaires
Acronyme	DIAPASON (Diagnostic and prognostic value of ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer)
Responsable scientifique	Renaud CIAPPUCCINI
Biostatisticien	Justine LEQUESNE
Histo de réfractaire concernée	-Cancers thyroïdiens différenciés -cancers thyroïdiens peu différenciés
Rationnel de l'étude	<p>Le ⁶⁸Ga-PSMA (Gallium 68-prostate-specific membrane antigen) est un traceur de tomographie par émission de positrons (TEP) développé pour l'imagerie du cancer de prostate (Hofman). L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est une glycoprotéine transmembranaire sur-exprimée dans les cellules tumorales du cancer de prostate ainsi que dans la néo-vascularisation de cancers solides non prostatiques, incluant les cancers thyroïdiens. Des incidentalomes thyroïdiens ont été décrits lors d'explorations TEP au ⁶⁸Ga-PSMA de patients avec cancer de prostate, révélant des cancers thyroïdiens (Osman, Ciappuccini).</p> <p>L'expression du PSMA a été étudiée en immuno-histo-chimie (IHC) dans les cancers thyroïdiens différenciés (CTD). Elle y est fréquemment retrouvée, et elle est particulièrement élevée dans les cancers réfractaires à l'iode 131 (Bychkov, Moore, Heitkötter).</p> <p>La TEP au ⁶⁸Ga-PSMA a été utilisée dans des cas isolés ou de très petites séries de CTD réfractaires, démontrant ainsi la capacité de cette imagerie à visualiser les lésions métastatiques (Lutje, Malik, Sasikumar, Taywade, Verburg, Verma). Il serait intéressant de disposer de données prospectives sur de plus grandes séries de patients, et d'explorer la valeur pronostique de cet examen.</p> <p>L'imagerie des CTD réfractaires est basée sur l'imagerie morphologique : Le scanner. La TEP au 18-Fluoro-désoxy-glucose (¹⁸FDG) est également utile dans les cancers réfractaires. Néanmoins, cet examen TEP ne permet pas de prédire l'évolution des lésions métastatiques (Terroir) et il n'existe pas de données sur l'évaluation de la réponse thérapeutique avant et après introduction des thérapies ciblées.</p> <p>Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de savoir si l'expression du PSMA décrite par IHC dans les cancers réfractaires est corrélée aux données de la TEP au ⁶⁸Ga-PSMA.</p>

	<p>Malgré le fait qu'une expression plus élevée du PSMA soit retrouvée dans les cancers réfractaires, l'intérêt pronostique péjoratif d'une forte expression n'est pas bien connu (Sollini) et n'a pas été étudié par TEP au PSMA. Il serait donc intéressant d'étudier l'apport pronostique éventuel de la TEP au PSMA chez les patients réfractaires après chirurgie cervicale pour prédire la survenue d'une récurrence. Il serait aussi intéressant d'étudier l'apport pronostique éventuel de la TEP au PSMA chez les patients réfractaires avant et après mise en route d'une thérapie ciblée antiangiogénique par lenvatinib. Pour ce faire, on se propose d'étudier deux cohortes de patients.</p> <p>-cohorte 1 : patients sous lenvatinib</p> <p>-cohorte 2 : patients opérés d'une reprise chirurgicale à l'étage cervical</p>
Objectif Principal	Évaluer l'intérêt diagnostique de l'imagerie TEP au PSMA dans les CTD réfractaires à l'iode 131
Critère de jugement principal	Sensibilité de détection des lésions métastatiques réfractaires par TEP au ⁶⁸ Ga-PSMA
Objectifs Secondaires	<p>-Étudier les modifications de la fixation en TEP au PSMA après introduction du lenvatinib (cohorte 1).</p> <p>-Étudier l'association entre l'expression du PSMA en IHC et la fixation en TEP au PSMA (cohorte 2).</p> <p>-Étudier la valeur pronostique de la TEP au PSMA sur la survenue d'une récurrence dans les 2 ans (cohortes 1 et 2, séparément)</p> <p>-Comparer les TEP au PSMA et TEP FDG pour la détection des métastases (cohortes 1 et 2 poolées)</p> <p>-Étudier la valeur pronostique de la TEP au FDG sur la réponse au traitement par lenvatinib dans les 2 ans (cohorte 1).</p>
Critères de jugement secondaires	<p>-deltaSUVmax et variations de volumes de la TEP au PSMA préthérapeutique et la TEP PSMA à 2 mois (cohorte 1)</p> <p>-Expression IHC du PSMA sur les lésions tumorales cervicales</p> <p>-Temps de survie sans récurrence (PFS) après chirurgie (cohorte 2) ou mise en route d'un traitement par lenvatinib (cohorte 1)</p> <p>-Taux de détection des métastases réfractaires de la TEP au PSMA et de la TEP FDG</p> <p>-Réponse au traitement par lenvatinib (cohorte 1)</p>
Nombre de centre TUTHYREF	
Nombre de patients	Selon un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 90%, il est nécessaire d'observer 96 lésions métastatiques réfractaires pour détecter qu'une sensibilité attendue de 95% soit supérieure à une sensibilité théorique de 85%, considérée trop faible. L'analyse se faisant à la fois à l'échelle de la lésion et à l'échelle du patient, nous prévoyons donc d'inclure 96 patients (à répartir dans les 2 cohortes).
Durée du recueil	
Critères d'inclusion	<p>Cohorte 1 :</p> <p>-CTD ou peu différencié réfractaire à l'iode 131</p> <p>-Avec métastases progressives nécessitant la mise en route d'un traitement antiangiogénique (lenvatinib)</p>

	<p>Cohorte 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> -CTD ou peu différencié réfractaire à l'iode 131 -Avec métastases localisées à l'étage cervical et indication à une reprise chirurgicale d'exérèse
Critères de non-inclusion	<p>Cohorte 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Patients ayant déjà reçu des lignes antérieures de traitement systémique ou chimiothérapie
Période d'observation	2 ans ?
Déroulement de l'étude	Cf diaporama
Analyse statistique	<p>Chaque analyse diagnostique se fera à la fois à l'échelle de la lésion et à l'échelle du patient.</p> <p>La sensibilité à l'échelle de la lésion sera évaluée par la proportion de lésions métastatiques réfractaires présentant une fixation à la TEP au PMSA. Elle sera estimée avec un intervalle de confiance de niveau 95% puis comparée à la borne théorique minimale de 85% par le z-test.</p> <p>Par ailleurs, la sensibilité à l'échelle du patient sera évaluée par la proportion de patients présentant une lésion positive à la TEP au PMSA. L'association entre l'expression du PSMA en IHC et la fixation en TEP PSMA sera mesurée par le coefficient de corrélation de Spearman.</p> <p>Les modifications de la fixation en TEP PSMA après introduction du lenvatinib seront évaluées par le test de Student (ou de Wilcoxon Mann-Whitney) pour données appariées.</p> <p>Les courbes de survie sans progression seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier, et étudiées en fonction des paramètres du TEP au PMSA par un modèle de Cox.</p>
Données déjà présentes dans TUTHYREF 3	Non (étude prospective)
Données supplémentaires	
Calendrier envisagé	
Date passage comité de pilotage	09/03/2021
Date présentation RCP nationale	
Délégué à la protection des données (DPO) CNIL	