

SYNOPSIS V1.4–23 Mai 2024

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
Numero de code promoteur du protocole: UC-BCG-2213	
Version (N° et date) : 1.4-23 Mai 2024	
Titre de l'essai : Traitement adjuvant par Pembrolizumab et chimiothérapie ou surveillance dans le cancer du sein précoce triple négatif ayant un score élevé de lymphocytes infiltrant le stroma tumoral (TILs)	
Phase (pour les essais médicament): II	
Titre de l'essai facilement compréhensible : Immunothérapie et chimiothérapie ou absence de traitement selon le niveau de cellules infiltrant la tumeur dans le cancer du sein triple négatif (c'est-à-dire sans récepteur hormonal ni récepteur protéique HER2) réséqué de stade précoce.	
Titre abrégé : ETNA	
Investigateurs coordonnateurs : Dr Barbara Pistilli, Gustave Roussy, France Dr Elie Rassy, Gustave Roussy, France	
Nombre de centres : 45	Nombre de patients : 354

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
Nom du promoteur:	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 France
Personne à contacter :	Fatima-Zohra Toumi Project Manager R&D UNICANCER Tel: +33 (0)1 44 23 55 72 Email: z-toumi@unicancer.fr
Nom du co-promoteur	Gustave Roussy 114 rue Edouard Vaillant 94800 Villejuif France

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI

INDICATION :

Patients présentant un cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade I, nouvellement diagnostiqué et complètement réséqué avec un score de lymphocytes infiltrant le stroma tumoral (sTILs) $\geq 30\%$

RATIONNEL (CONTEXTE, APPORT SCIENTIFIQUE) :

Notre groupe a récemment montré que la chimiothérapie (néo)adjuvante dans le cancer du sein est associée à une détérioration persistante à long terme de la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce [Ferreira et al, 2019 ; Dumas et al, 2020], avec un impact négatif plus important chez les patientes qui étaient préménopausées au moment du diagnostic. Étant donné que le cancer du sein triple négatif, qui représente 10 à 20 % des cancers du sein, présente un pronostic plus défavorable que les autres sous-types, les directives internationales préconisent l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs CSTN mesurant > 5 mm. Néanmoins, un certain nombre d'études rétrospectives ont fait état d'un excellent pronostic pour les patients atteints d'un CSTN de petite taille, sans envahissement ganglionnaire et avec un taux élevé de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), même sans chimiothérapie, avec une survie globale à 5 ans de 98 % [Park et al, 2019 ; De Jong et al, 2020]. Les résultats de plusieurs ensembles de données ont démontré que les TILs représentent un biomarqueur pronostique et prédictif robuste dans le CSTN au stade précoce [Salgado et al, 2014 ; Loi et al, 2021 ; Loi et al, 2019], étant maintenant le premier marqueur pronostique pour le CSTN inclus dans plusieurs lignes directrices internationales pour la maladie au stade précoce, telles que la conférence de consensus de St Gallen 2019 et les lignes directrices de l'ESMO pour le cancer du sein au stade précoce.

Par conséquent, sachant que : a. les TILs sont facilement évaluables (H&E) avec une haute reproductibilité parmi les pathologistes (www.tilsinbreastcancer.org); b. la valeur seuil de 30% des TILs a démontré une reproductibilité élevée dans différentes études et un effet pronostique fort chez les patients atteints d'un CSTN au stade précoce ; c. un taux élevé de TILs a été associé à un bénéfice plus important des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans le CSTN (au moins 3 essais : KEYNOTE-119, IMpassion130, GeparNuevo) ; nous visons à étudier prospectivement si les sTILs peuvent identifier un sous-groupe de patients atteints d'un CSTN de stade I pour lesquels la chimiothérapie adjuvante peut être désescaladée.

En pratique clinique, les oncologues ont adopté différentes approches pour les patients atteints d'un cancer du sein au stade I. Alors que certains ont réduit les anthracyclines, d'autres n'ont pas retenu les options de chimiothérapie standard avec les anthracyclines, les taxanes et le cyclophosphamide.

D'après les données publiées de l'analyse groupée du cancer du sein avec sTILs sur 1966 patients non traités par une thérapie systématique, réalisée à Gustave Roussy [Leon-Ferre et al. 2024], la DDFS à 5 ans est de 87%, 91% et 92% pour ceux qui ont un cancer stade I et des sTILs $\geq 30\%$, 50% et 75%, respectivement, et la survie globale à 5 ans est de 91%, 95% et 96%, respectivement. De plus, le registre national des Pays-Bas a inclus 1 041 patients atteints d'un cancer du sein de stade I qui n'ont pas reçu de chimiothérapie (néo)adjuvante [Geurts et al. 2024]. La survie spécifique au cancer du sein à 10 ans des patients avec des TILs $< 30\%$, $\geq 50\%$ et 75% était de 83 %, 95 % et 98 %, respectivement. Compte tenu de ces résultats probants issus d'observations historiques, il est raisonnable d'anticiper que le bénéfice absolu de la chimiothérapie serait modeste chez ces patients car leurs tumeurs présentent généralement un pronostic favorable, ce qui se traduit par des bénéfices réduits lors de l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante.

ETNA est une étude de phase II, multicentrique, axée sur les biomarqueurs, qui vise à caractériser l'évolution clinique des patients atteints d'un CSTN de stade I avec sTILs $\geq 30\%$. Idéalement, il serait souhaitable de mener un essai contrôlé randomisé dans cette population pour évaluer l'efficacité de nos bras d'intervention par rapport aux approches standards. Cependant, la réalisation d'un tel essai nécessiterait le recrutement d'un nombre substantiel de patients, ce qui n'est pas réalisable dans un délai raisonnable. En outre, des consultations avec les experts du cancer du sein ont conclu que les médecins et les patients seraient favorables à la désescalade du traitement sans qu'il soit nécessaire de procéder à une randomisation.

ETNA inclut des patients atteints d'un CSTN, stade I avec des sTILs $\geq 30\%$ dans 2 cohortes :

- La cohorte 1 inclura les patients âgés de > 40 ans avec $30\% \leq \text{sTILs} < 50\%$ et ceux âgés de ≤ 40 ans avec $30\% \leq \text{sTILs} < 75\%$. Les patients recevront 9 cycles de pembrolizumab adjuvant à raison de 200 mg toutes les trois semaines et du paclitaxel à raison de 80 mg/m² par semaine pour 12 doses. L'utilisation du pembrolizumab dans le CSTN est justifiée par son activité anticancéreuse significative rapportée dans les études KEYNOTE-012, 086, 119, 355 et 522. Son association avec le paclitaxel est basée sur les effets immunomodulateurs de ce dernier qui augmentent l'activité antitumorale de l'inhibition de la voie PD-1 en régulant à la hausse les molécules costimulatrices (B7-1) et en régulant à la baisse les molécules co-inhibitrices (PD-L1/B7-H1 ou B7-H4), la déplétion des cellules immunosuppressives et le renforcement d'une réponse immunitaire antitumorale latente, l'induction de la mort cellulaire immunogène et l'amélioration de la présentation de l'antigène tumoral. L'association d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et de paclitaxel a montré une activité clinique dans KEYNOTE-355, Impassion 130 et 131 en situation métastatique et dans le cadre néoadjuvant dans NeoTRIP et NCI 10013.

- La cohorte 2 inclura les patients âgés de > 40 ans avec des sTILs $\geq 50\%$ et ceux âgés de ≤ 40 ans avec des sTILs $\geq 75\%$. Ces patients feront l'objet d'une surveillance standard (pas de traitements systémiques adjuvants).

L'objectif principal de l'étude est la survie sans maladie à distance (DDFS) à 5 ans. En outre, une évaluation complète d'autres critères d'efficacité, de sécurité et de qualité de vie (QoL) à court et à long terme sera réalisée et de multiples biomarqueurs seront explorés dans des échantillons de

tumeurs et de sérum, afin d'étudier les mécanismes du système immunitaire et de mieux identifier les patients qui peuvent bénéficier en toute sécurité de cette désescalade thérapeutique. Si cette approche innovante de désescalade s'avère efficace et sûre, elle pourrait conduire à un changement de paradigme dans le traitement adjuvant du CSTN de stade I avec des sTILs élevés.

METHODOLOGIE :

Etude de phase II, multicentrique internationale ouverte, avec 2 cohortes parallèles, chez les patients présentant un CSTN de stade précoce avec un taux de sTILs $\geq 30\%$.

POPULATION DE L'ETUDE :

La population de l'essai est composée de patients âgés de ≥ 18 ans avec un CSTN stade précoce T1b/c N0M0 et des TILs $\geq 30\%$ séparés en deux cohortes :

- La cohorte 1 inclura les patients âgés de > 40 ans avec $30\% \leq \text{sTILs} < 50\%$ et ceux âgés de ≤ 40 ans avec $30\% \leq \text{sTILs} < 75$. La réponse immunitaire antitumorale sera efficacement maintenue après la chirurgie de la tumeur grâce à l'association pembrolizumab plus paclitaxel.
- La cohorte 2 inclura les patients âgés de > 40 ans avec des sTILs $\geq 50\%$ et ceux âgés de ≤ 40 ans avec des sTILs $\geq 75\%$.

OBJECTIF PRINCIPAL :

Cohorte 1 : déterminer la survie sans maladie à distance (DDFS) à 5 ans, évaluée par l'investigateur chez les patients atteints de CSTN pT1b/cN0M0 parmi ceux ayant un âge > 40 ans et $30\% \leq \text{sTILs} < 50\%$ et ceux ayant un âge ≤ 40 ans et $30\% \leq \text{sTILs} < 75\%$ recevant du pembrolizumab adjuvant et paclitaxel hebdomadaire.

Cohorte 2 : estimer la DDFS à 5 ans, évaluée par l'investigateur chez les patients présentant un CSTN pT1b/c N0M0 parmi ceux ayant un âge > 40 ans et des sTILs $\geq 50\%$ et ceux ayant un âge ≤ 40 ans et des sTILs $\geq 75\%$ qui feront l'objet d'une surveillance standard (aucun traitement systémique adjuvant).

OBJECTIFS SECONDAIRES :

Efficacité :

Évaluer la survie sans maladie invasive (IDFS), la survie sans récurrence à distance (DRFS) et la survie globale (OS)

Les cohortes 1 et 2 seront analysées séparément.

Sécurité :

Cohorte 1 : déterminer la sécurité et la tolérance du pembrolizumab adjuvant associé au paclitaxel, évaluées par les événements indésirables (EIs) selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables de l'Institut National du Cancer (NCI-CTCAE) version 5.0

Évaluation de la qualité de vie :

Evaluer la qualité de vie (QdV) des patients à court et à long terme par les questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EORTC QLQ-FA12 et de l'échelle HADS – sous-échelle Anxiété dans les deux cohortes.

Analyse groupée :

Effectuer une analyse groupée des résultats de survie dans la cohorte 2 avec l'étude similaire EORTC OPTIMAL et, si possible, d'autres études internationales évaluant l'optimisation du traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du sein à un stade précoce et présentant un taux élevé de TILs.

OBJECTIFS EXPLORATOIRES :

Une analyse exploratoire complète sera réalisée à partir des prélèvements tumoraux (chirurgie, ou biopsie initiale, et biopsie à la récurrence) et des prélèvements sanguins :

- Évaluer les biomarqueurs pronostiques exploratoires associés aux critères d'évaluation basés sur la survie.
- Obtenir une description complète des TILs
- Étudier les mécanismes du système immunitaire
- Identifier les facteurs pronostiques des événements indésirables liés au système immunitaire.

CRITERES D'INCLUSION

Pour être inclus dans l'étude, les sujets doivent répondre à l'ensemble des critères suivants:

1. Comprendre, dater et signer le formulaire de consentement éclairé avant la réalisation de toute procédure spécifique au protocole ;
2. Hommes et femmes âgés de 18 ans et plus ;
3. Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) : 0 ou 1
4. Cancer du sein triple négatif pT1b/c N0M0 confirmé histologiquement et complètement réséqué, tel que défini dans la classification TNM de l'AJCC, 8^e version ;
 - Cancer du sein triple négatif documenté histologiquement (statut HER2, RE et RP négatif). Une négativité HER2 est définie par une évaluation par le laboratoire local par la technique d'hybridation in situ et les tests immunohistochimiques selon les critères ASCO/CAP et la négativité de RE/RP est définie par une évaluation par le laboratoire local comme < 10 % en utilisant les tests immunohistochimiques.
 - Une tumeur primitive bilatérale et/ou multifocale est autorisée et la tumeur la plus avancée au stade T doit être utilisée pour évaluer l'éligibilité. En cas de tumeur

- multifocale, une confirmation du CSTN à l'examen pathologique est requise pour chaque foyer ;
5. Cancer du sein ayant fait l'objet d'une excision adéquate; les sujets doivent avoir subi soit une chirurgie mammaire conservatrice ou mastectomie/mastectomie avec conservation du mamelon ou de la peau.
 - Pour les sujets qui subissent une chirurgie mammaire conservatrice, les marges de résection doivent être histologiquement exemptes de tumeur invasive et de carcinome canalaire in situ (CCIS), tel que déterminé par le pathologiste local. Des nouvelles résections visant à s'assurer de l'absence d'encre sur les marges tumorales sont autorisées. Les sujets présentant des marges positives pour un carcinome lobulaire in situ (CLIS) sont éligibles sans résection additionnelle ;
 - Pour les sujets qui subissent une mastectomie/mastectomie avec conservation du mamelon ou de la peau, les marges doivent être exemptes de tumeur macroscopique résiduelle. Il est recommandé que les sujets aient une marge microscopique négative conformément au protocole pathologique local ;
 6. Ayant fait l'objet d'une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (BGLS) et/ou d'une dissection des ganglions lymphatiques axillaires (DGLA) pour évaluation du statut ganglionnaire pathologique ;
Le(s) curage(s) ganglionnaire(s) axillaire(s) doit (doivent) permettre de prélever au moins six ganglions (y compris les ganglions lymphatiques axillaires réséqués lors de la BGLS et les ganglions lymphatiques prélevés lors du curage ganglionnaire axillaire);
 7. Au moins 4 semaines mais pas plus de 12 semaines entre la chirurgie mammaire définitive (ou la dernière chirurgie à visée curative si une résection additionnelle est requise pour un cancer du sein) et le début du traitement pour la cohorte 1, et pas plus de 12 semaines pour la cohorte 2 ;
 8. Score de TILs évalué de manière centralisée à partir d'un échantillon FFPE de tumeur prélevée à la chirurgie, à l'aide d'une lame digitale de diagnostic colorée H&E, selon les directives les plus récentes du groupe de travail international sur les TILs ;
 - Cohorte 1 : inclura les patients âgés de > 40 ans avec $30 \% \leq \text{sTILs} < 50 \%$ et ceux âgés de ≤ 40 ans et $30 \% \leq \text{sTILs} < 75 \%$
 - Cohorte 2 : inclura les patients âgés de > 40 ans avec $\text{sTILs} \geq 50 \%$ et ceux âgés de ≤ 40 ans avec $\text{sTILs} \geq 75 \%$
 9. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif réalisé dans les 72 heures précédant la première dose du traitement à l'étude pour la cohorte 1 et dans les 7 jours avant l'inclusion pour la cohorte 2 ;
 10. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale (ou équivalent) ;
 11. Les patients doivent être disposés et capables de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'essai, notamment en ce qui concerne le traitement, les visites programmées, et les examens, y compris le suivi.

Critères d'inclusion additionnels pour les sujets de la cohorte 1:

12. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser la(les) méthode(s) de contraception spécifiée(s) dans le protocole à partir du jour du début du traitement à l'étude, jusqu'à 7 mois après la dernière dose du traitement à l'étude. Les hommes qui ont des relations hétérosexuelles doivent accepter d'utiliser la(les) méthode(s) de contraception spécifiée(s) dans le protocole pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière dose du traitement à l'étude. Les femmes en âge de procréer sont celles qui n'ont pas été stérilisées chirurgicalement ou qui n'ont pas eu de menstruations depuis plus d'un an,
13. Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq 50\%$, telle qu'évaluée par échocardiogramme ou scintigraphie cardiaque ;
14. Les patients doivent avoir une fonction organique adéquate dans les 7 jours avant l'inclusion ;
 - Numération absolue des neutrophiles (ANC) $\geq 1\,500/\mu\text{L}$;
 - Plaquettes $\geq 100\,000/\mu\text{L}$;
 - Hémoglobine $\geq 9\text{ g/dL}$;
 - Clairance de la créatinine $\geq 30\text{ ml/min}$ pour les sujets présentant des taux de créatinine $> 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) institutionnelle ;
 - Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN ou bilirubine directe \leq LSN pour les sujets présentant des taux de bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN ;
 - Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN ;
 - Albumine $\geq 3,0\text{ g/dL}$;
 - Lactate déshydrogénase (LDH) $< 2,5 \times$ LSN ;
 - Temps de prothrombine (TP) et temps de thromboplastine partielle (PTT) $\leq 1,5 \times$ LSN (sauf si le sujet reçoit un traitement anticoagulant, à conditions que le PT et le PTT se situent dans l'intervalle thérapeutique pour l'utilisation prévue des anticoagulants) ;
 - Thyroestimuline (TSH), T4 libre (FT4) et T3 libre (FT3) dans des plages normales ;
 - Cortisol à 8h00 dans des plages normales ;
 - Lipase et amylase < 3 LSN ;
 - Glycémie à jeun $\leq 120\text{ mg/dL}$ ou $6,7\text{ mmol/L}$;
 - Troponine I dans les limites de la normale.

CRITERES DE NON-INCLUSION :

Les participants sont exclus de l'étude s'ils répondent à l'un des critères suivants :

1. Antécédents de tumeur maligne invasive ≤ 3 ans avant la signature du consentement éclairé, à l'exception d'un cancer basocellulaire ou épidermoïde de la peau, traité de manière adéquate ;
2. Patient ayant reçu une chimiothérapie ou thérapie ciblée au cours des 12 derniers mois ;
3. Antécédents de CCIS et/ou de CLIS traités par une thérapie systémique, hormonale, ou par radiothérapie au niveau du sein ipsilatéral ; les sujets ayant présenté un CCIS/CLIS

traité uniquement par chirurgie et/ou un CCIS controlatéral traité par radiothérapie sont autorisés à participer à l'étude ;

4. Traitement antérieur par des anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2, ou par un agent dirigé contre un autre récepteur co-inhibiteur des cellules T (p. ex. CTLA-4, OX-40, CD137) ;
5. Traitement par des immunostimulants systémiques (incluant, mais non limité aux interférons ou interleukines (IL)-2) dans les 4 semaines ou les 5 demi-vies du médicament, selon la durée la plus longue, avant l'inclusion dans l'étude ;
6. Diagnostic d'immunodéficience ou administration d'une corticothérapie systémique chronique (pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone) ou toute autre forme de médicaments immunosuppresseurs (incluant la prednisone, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, le thalidomide et les anti-TNF (inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale) alpha dans les 7 jours précédant l'inclusion dans l'étude :
 - Les sujets ayant reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques à faible dose (p. ex. dose unique de dexaméthasone pour les nausées) peuvent être inclus dans l'étude ;
 - L'utilisation de corticostéroïdes inhalés et de minéralocorticoïdes est autorisée ;
7. Patient présentant une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (c.-à-d. : utilisation d'agents modificateurs de la maladie, de corticoïdes ou de médicaments immunosuppresseurs). Un traitement substitutif (p. ex. thyroxine, insuline ou traitement substitutif par corticoïdes à action physiologique pour une insuffisance surrénale ou hypophysaire) n'est pas considéré comme un traitement systémique ; les sujets présentant de l'eczéma, un psoriasis, une névrodermite ou un vitiligo avec des manifestations dermatologiques uniquement sont éligibles si:
 - L'éruption cutanée doit couvrir moins de 10 % de la surface corporelle ;
 - La maladie est bien contrôlée à l'inclusion et ne nécessite que des corticostéroïdes topiques peu puissants et pas d'exacerbations aiguës survenues au cours des 12 derniers mois nécessitant du psoralène et un rayonnement par ultraviolet A, du méthotrexate, des rétinoïdes, des agents biologiques, des inhibiteurs de la calcineurine par voie orale ou des corticostéroïdes oraux ;
8. Antécédents connus de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
9. Transplantation antérieure de cellules souches allogéniques ou d'organes solides ;
10. Antécédents connus de bacille tuberculeux actif ;
11. Les patients présentant d'autres maladies nécessitant une hospitalisation ou incompatibles avec le traitement à l'étude ne sont pas éligibles ;
12. Patients incapables de se conformer aux obligations de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou physiques, ou incapables de comprendre l'objectif et les procédures de l'essai ;
13. Personnes privées de liberté, en détention provisoire ou sous tutelle ;

14. Patients présentant des troubles connus d'ordre psychiatrique ou liés à un abus de substances qui interfèreraient avec le respect des exigences de l'essai.

Critères de non-inclusion additionnels pour les sujets de la cohorte 1 :

15. Les femmes enceintes, allaitantes ou qui prévoient de concevoir pendant la durée prévue de l'étude, à partir du jour du début du traitement à l'étude, jusqu'à 7 mois après la dernière dose du traitement à l'étude. Les hommes ayant des relations hétérosexuelles et refusant d'utiliser la(les) méthode(s) de contraception spécifiée(s) dans le protocole pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière dose du traitement à l'étude,
16. Patients présentant un dysfonctionnement cardiaque, défini par au moins l'un des événements suivants avant l'inclusion :
- Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique de grade > 3 selon le NCI-CTCAE v5.0, ou de classe II selon la New York Heart Association (NYHA) ;
 - Angine de poitrine nécessitant un traitement anti-angineux, arythmie cardiaque grave non contrôlée par un traitement adéquat, anomalie de la conduction cardiaque, ou maladie valvulaire cliniquement significative ;
 - Symptômes significatifs (≥ grade 2) liés à un dysfonctionnement du ventricule gauche ou à une ischémie cardiaque ;
17. Patient présentant une hypersensibilité connue (≥ grade 3) aux composants du traitement de l'étude ou à ses analogues ;
18. Patient ayant reçu un vaccin vivant ou vivant atténué dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude ;
19. Infection active concomitante par le virus de l'hépatite B (définie comme un taux d'HBsAg positif et/ou un ADN du VHB détectable) et de l'hépatite C (définie comme un taux d'anticorps anti-HCV positif et un ARN du HCV détectable) ;
20. Infections sévères dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude, incluant une hospitalisation pour des complications d'infection, de bactériémie ou de pneumonie sévère ;
21. Traitement par des antibiotiques par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines précédant le début du traitement de l'étude ; les sujets recevant des antibiotiques prophylactiques (p. ex. pour la prévention d'une infection des voies urinaires) sont éligibles ;
22. Intervention chirurgicale majeure autre que pour un diagnostic dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude ou nécessité d'anticiper une intervention chirurgicale majeure pendant le traitement à l'étude ;
23. Antécédents de pneumopathie (non infectieuse) /maladie pulmonaire interstitielle ayant nécessité l'administration de stéroïdes ou une pneumopathie/maladie pulmonaire interstitielle en cours,
24. Patients participant actuellement ou ayant participé à un essai clinique interventionnel portant sur un médicament ou un dispositif expérimental dans les 4 semaines à compter de la première dose de traitement de l'essai actuel.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Le critère d'évaluation principal repose sur la DDFS dans la cohorte 1 et la cohorte 2. La DDFS est définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et les événements suivants, selon la première éventualité : récurrence à distance du cancer du sein, second cancer primitif non mammaire et décès quelle qu'en soit la cause.

- Récurrence à distance : les sujets qui présenteront une preuve cytologique, histologique et/ou radiologique de récurrence à distance auront un événement DDFS au moment du diagnostic de la récurrence.
- Décès quelle qu'en soit la cause, y compris le cancer du sein, le cancer non mammaire ou une cause inconnue.
- Second cancer primitif : tout diagnostic confirmé d'un second cancer primitif autre qu'un carcinome basocellulaire de la peau ou un carcinome in situ du col de l'utérus ou un deuxième cancer primitif du sein sera considéré comme un événement DDFS.

Les carcinomes lobulaires et canaux in situ du sein et les syndromes myélodysplasiques ne sont pas considérés comme un événement.

CRITERE(S) D'EVALUATION SECONDAIRE(S) :

Efficacité

- IDFS est définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et les événements suivants, selon la première éventualité :
 - Récurrence de tumeur invasive du sein ipsilatéral : les patients qui présenteront une preuve cytologique, histologique et/ou radiologique d'une récurrence locale touchant le même parenchyme mammaire auront un événement IDFS au moment du diagnostic de la récurrence.
 - Récurrence régionale de tumeur invasive du sein : les patients qui présenteront une preuve cytologique, histologique et/ou radiologique de récurrence locale touchant l'aisselle, les ganglions lymphatiques régionaux, la paroi thoracique et la peau du thorax ipsilatéral auront un événement IDFS au moment du diagnostic de la récurrence.
 - Cancer du sein invasif contralatéral.
 - Récurrence à distance : les patients qui présenteront une preuve cytologique, histologiques et/ou radiologique de récurrence à distance auront un événement IDFS au moment du diagnostic de la récurrence.
 - Décès quelle qu'en soit la cause, y compris le cancer du sein, le cancer autre que du sein ou une cause inconnue.
 - Second cancer primitif: tout diagnostic confirmé d'un second cancer primitif autre qu'un carcinome basocellulaire de la peau ou un carcinome in situ du col de l'utérus, ou d'un deuxième cancer primitif du sein sera considéré comme un événement IDFS. Le

carcinome lobulaire et canalaire in situ du sein et les syndromes myélodysplasiques ne sont pas considérés comme un événement.

- DRFS est définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et les événements suivants, selon ce qui survient en premier : récurrence à distance du cancer du sein et décès, quelle qu'en soit la cause.
- OS est définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Sécurité

- Cohorte 1 : la sécurité et la tolérance du pembrolizumab associé au paclitaxel seront évaluées toutes les 3 semaines pendant le traitement, puis tous les 6 mois pendant 5 ans à compter de l'inclusion dans l'étude, comme suit : a. Fréquence et gravité de l'ensemble des événements indésirables, des événements indésirables apparus au cours du traitement, des événements indésirables graves et des événements indésirables d'intérêt particulier, des événements indésirables liés à l'immunité, des réactions liées à la perfusion, selon la définition du NCI-CTCAE version 5.0 ; b. Arrêt du traitement, interruptions, réductions de doses en raison d'événements indésirables ; c. Fréquence et sévérité des anomalies biologiques définies par le NCI-CTCAE version 5.0 ; d. Anomalies à l'électrocardiogramme (y compris les données sur l'intervalle QT/QTc) ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (mesurée par échocardiographie ou imagerie par résonance magnétique cardiaque, si indiquée), définies selon la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA).

Évaluation de la qualité de vie

Les domaines de la qualité de vie seront évalués à l'aide des questionnaires suivants : EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-B23, EORTC QLQ-FA12, et HADS – sous-échelle Anxiété.

CRITERES EXPLORATOIRES :

Une analyse exploratoire complète sera réalisée à partir des prélèvements tumoraux (chirurgie ou biopsie initiale et biopsie de récurrence) et des prélèvements sanguins pour :

- Evaluer les biomarqueurs pronostiques exploratoires dans les tissus tumoraux et échantillons plasmatiques recueillis, et leur association aux critères d'évaluation basés sur la survie.
- Obtenir une description complète des TILs chez les patients présentant un CSTN de stade précoce.
- Définir l'interaction entre le système immunitaire local/systémique, hôte/tumeur chez les patients présentant CSTN de stade précoce.
- Identifier les facteurs pronostiques associés au risque de développer des événements indésirables liés au système immunitaire (cohortes 1).

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Nom des médicaments et administration :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
PEMBROLIZUMAB	Keytruda®	Solution injectable	IV	dose de 200 mg toutes les 3 semaines, 9 cycles 1 cycle = 21 jours
PACLITAXEL		Solution à diluer pour perfusion	IV	dose de 80 mg/m ² toutes les semaines, 12 doses ⁽²⁾

(1) Dans le cas de possibilité d'utilisation de médicament générique, indiquer uniquement la DCI, la spécialité est laissée au choix du centre investigateur.

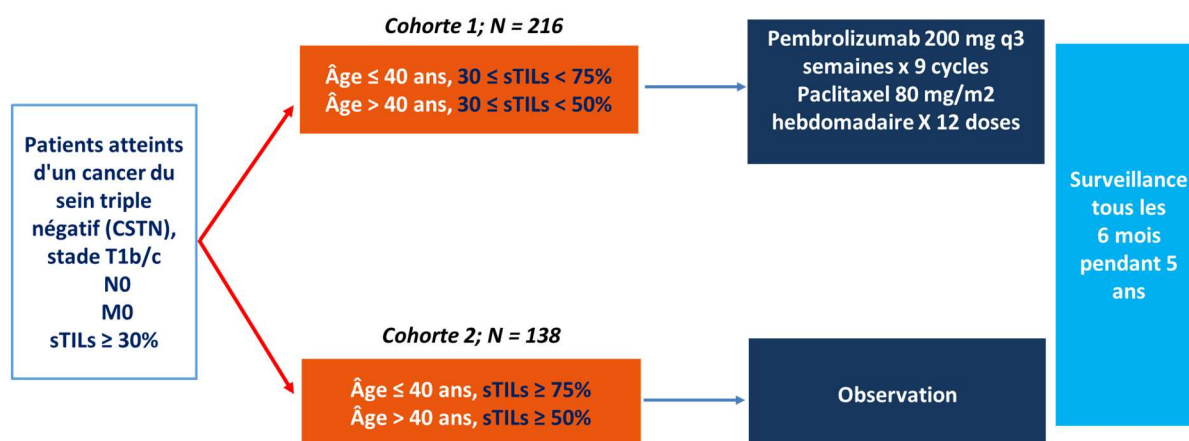
(2) La dose de paclitaxel est basée sur les données de Green et al. et Schmid et al.

FOURNITURE DU (DES) MEDICAMENTS PAR LE(S) INDUSTRIEL(S) ☒ OUI ☐ NON

INTERVENTION/SCHEMA THERAPEUTIQUE :

- Cohorte de patients atteints d'un CSTN T1b/c N0 M0 âgés de > 40 ans avec 30 % ≤ sTILs < 50 % et ceux âgés de ≤ 40 ans avec 30 % ≤ sTILs < 75 % (Cohorte 1) : le Pembrolizumab sera administré à une dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines (Q3W), avec un total de 9 cycles et Paclitaxel 80 mg/m² par semaine pour 12 doses à la phase adjuvante du traitement ; après la phase de traitement, ces patients feront l'objet d'une surveillance standard tous les 6 mois, conformément aux pratiques locales ;

- Cohorte de patients atteints d'un CSTN T1b/c N0 M0 âgés de > 40 ans et de sTILs ≥ 50 % et ceux âgés de ≤ 40 ans avec des sTILs ≥ 75 % (Cohorte 2) : Aucun traitement ne sera administré. Ces patients feront l'objet d'une surveillance standard tous les 6 mois selon les pratiques locales.



DUREE DE TRAITEMENT : 6 mois

ÉVALUATION DES BENEFICE ET DES RISQUE :

Au vu des observations passées, il semble raisonnable de s'attendre à ce que le bénéfice de la chimiothérapie chez les patients atteints d'un CSTN de petite taille et d'un taux élevé de TILs ne soit pas très important. En effet, les tumeurs CSTN à un stade précoce ont souvent un bon pronostic et les avantages de l'ajout d'une chimiothérapie peuvent être limités. Des études antérieures ont montré que les patients atteints d'un CSTN à un stade précoce et présentant un taux élevé de cellules immunitaires dans la tumeur (TILs ≥ 30 %) pouvaient bien se passer de la chimiothérapie. Cela suggère que pour certains patients atteints d'un cancer du sein, la chimiothérapie pourrait ne pas être nécessaire. Pour ceux qui ont de petites tumeurs (T1b/c N0M0) et un niveau élevé de cellules immunitaires, on peut envisager de réduire l'intensité du traitement, d'autant plus que les bénéfices de la chimiothérapie sont minimes dans ce groupe spécifique.

Cela permettra de réduire l'incidence des effets indésirables, d'obtenir un profil de sécurité tolérable et d'améliorer la qualité de vie des patients.

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Au total, 1728 patients présentant un CSTN pT1b/cN0M0 seront sélectionnés. Sur la base des données publiées de l'analyse groupée réalisée dans différents centres participant au groupe de travail TIL (Leon-Ferre et al. 2024) sur 1966 patients présentant un CSTN avec TILs, non traités par une thérapie systémique et la prévalence des jeunes patients < 40 ans dans la population CSTN de stade I de l'étude CANTO (10 %), nous prévoyons que 12,5 % des patients sélectionnés seront éligibles pour la cohorte 1 et 8 % pour la cohorte 2.

Cohorte 1 :

L'hypothèse nulle selon laquelle, dans la population étudiée, la DDFS à 5 ans est inférieure ou égale à 91 % sera testée par rapport à l'hypothèse alternative qui est supérieure à 91 %. Pour une DDFS attendue sur 5 ans de 95 % sous l'hypothèse alternative, un total de 14 événements DDFS est nécessaire afin de fournir une puissance d'environ 83 % à un niveau de signification unilatéral de 0,05 pour rejeter l'hypothèse nulle à l'aide d'un test du logrank (Sun et al CCT 2011). Pour une période d'inclusion estimée à 2 ans et un suivi de 4 ans, 216 patients sont nécessaires.

L'analyse sera effectuée lorsque le dernier patient atteindra 4 ans de suivi.

La valeur de l'hypothèse nulle est basée sur la DDFS à 5 ans de la population CSTN de stade I avec un taux de TILs ≥ 50 % dans l'analyse groupée (DDFS à 5 ans de 91 %, IC à 95 % de 88 à 85%). La valeur de l'hypothèse alternative est basée sur la survie sans métastase à distance

estimée à 95 % dans Ho *et al* / 2012 pour les patients CSTN pT1bN0 traités avec une chimiothérapie standard à base d'anthracycline.

Cohorte 2 :

Si nous anticipons une DDFS à 5 ans de 93 % (les résultats de l'analyse groupée publiés de la population de patients atteints d'un CSTN de stade I non traités par chimiothérapie systématique définis par les seuils d'âge et de sTILs correspondants ont donné une DDFS à 5 ans de 93 % avec un intervalle de confiance à 95 % de 89 à 97%); et un nombre de 9 événements DDFS, la probabilité DDFS peut être estimée avec un intervalle de confiance à 95 % d'une largeur de 8,5 % si 138 patients sont inclus.

ANALYSE STATISTIQUE :

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du Système d'Analyse Statistique (SAS) ou du logiciel R, au Bureau de biostatistiques et d'épidémiologie du centre Gustave Roussy.

Populations d'analyse

La population en intention de traiter (ITT) servira de population pour l'analyse des critères d'évaluation principaux et secondaires. La population en intention de traiter inclut l'ensemble des patients ayant signé le formulaire de consentement éclairé, qu'ils aient ou non commencé le traitement ou eu une déviation majeure au protocole.

La population de l'analyse de la sécurité inclura les patients de la cohorte 1 ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

L'analyse des questionnaires inclura les patients pour lesquels au moins une évaluation de questionnaire est disponible.

Tous les critères d'inclusion et de non-inclusion seront soigneusement examinés et les patients seront décrits comme « Répondant à l'ensemble des critères d'inclusion / de non-inclusion », « Présentant des déviations mineures par rapport aux critères d'inclusion / de non-inclusion » et « présentant des déviations majeures par rapport aux critères d'inclusion / de non-inclusion » telles que, la violation des critères d'inclusion / de non-inclusion, l'administration d'une mauvaise dose du médicament expérimental, l'administration d'un médicament expérimental périmé, la prise d'un médicament interdit. Les déviations au protocole seront examinées régulièrement afin de garantir une communication rapide avec tous les centres, en cas de problèmes potentiels concernant le respect des critères d'inclusion/non-inclusion.

Considérations statistiques

Les deux sous-études de cohorte seront analysées indépendamment. Pour la cohorte 1, le premier test statistique est logrank unilatéral à un niveau de signification de 0,05. Pour la cohorte 2, l'évaluation primaire est réalisée par des intervalles de confiance bilatéraux : l'estimation de Kaplan-Meier sera calculée et un intervalle de confiance bilatéral à 95% sera construit (formule de

Greenwood). Les courbes de Kaplan-Meier seront construites. L'analyse sera effectuée lorsque le dernier patient atteindra 4 ans de suivi ou plus tôt si le nombre requis d'événements est atteint.

Des analyses de sous-groupe pré-planifiées seront réalisées dans des strates définies selon la taille de la tumeur (≤ 1 cm ou > 1 cm) et les mutations germinales BRCA.

Dans la cohorte 1, tous les événements indésirables, les événements indésirables liés au traitement, les événements indésirables graves et les événements indésirables liés à l'immunité seront compilés en prenant le grade le plus défavorable selon la version NCI-CTCAE version 5.0. Les résultats des tests biologiques y compris l'hématologie, la chimie, la fonction hépatique et la fonction rénale seront résumés en prenant le grade le plus défavorable selon le NCI-CTCAE version 5.0. Les analyses de l'incidence des événements indésirables seront rapportées avec des intervalles de confiance à 95 %.

Pour l'analyse des questionnaires, un modèle linéaire mixte avec effet patient aléatoire utilisera le temps comme variable catégorique. Des caractéristiques de baseline connues pour avoir un impact sur les domaines pourront être ajoutées en tant que covariables fixes au modèle.

Les procédures graphiques incluront des courbes de valeurs moyennes de patients individuels et de groupes au fil du temps. Nous évaluerons les taux de remplissage des questionnaires et explorerons graphiquement les modèles de données manquantes. En cas de données manquantes, des méthodes d'imputation seront considérées selon des scénarios de données manquantes aléatoires et non aléatoires (schémas mixtes). Les résultats de ces analyses seront comparés afin d'évaluer l'impact des données manquantes sur les résultats de l'étude.

F) ÉCHANTILLONS COLLECTÉS POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES D'ÉCHANTILLONS :

- Échantillons tumoraux obtenus à partir de la chirurgie ou biopsie initiale si les échantillons de la chirurgie ne sont pas disponibles et à la récurrence.
- Échantillons sanguins

QUANTITÉS DES ÉCHANTILLONS :

Échantillons tumoraux :

- Deux échantillons tumoraux FFPE de la chirurgie (obligatoire) seront collectés à l'inclusion. Si les échantillons de chirurgie ne sont pas disponibles, la biopsie initiale au diagnostic peut être utilisée.
- Un échantillon FFPE de la biopsie lors de la récurrence (optionnel).

Échantillons sanguins :

Pour la cohorte 1 : environ 30 ml de sang seront prélevés pour immuno-surveillance, plasma (10 ml), sérum (10 ml) et collection des cellules mononuclées de sang périphérique (10 ml). Les prélèvements seront réalisés à l'inclusion, pendant le traitement (cycles 2, 4 et 8) et tous les 6 mois au cours de la phase de surveillance.

Pour la cohorte 2 : environ 20 ml de sang sont prélevés pour immuno-surveillance, plasma (10 ml) et collection des cellules mononuclées de sang périphérique (10 ml). Les prélèvements seront réalisés à l'inclusion et tous les 6 mois pendant la phase de surveillance.

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 24 mois

PERIODE DE TRAITEMENT : 9 cycles de pembrolizumab et 12 doses de Paclitaxel (cohorte 1)

PERIODE DE SUIVI MEDIAN: 60 mois

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 84 mois

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 84 mois

TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

Phase de l'essai	Phase de sélection Tous les patients	Phase de baseline Tous les patients	Cycles 1 à 9 de la phase de traitement, toutes les 3 semaines Uniquement pour la cohorte 1	Visite de fin de traitement uniquement pour la cohorte 1	Phase de surveillance Tous les 6 mois pendant 5 ans Tous les patients
Fenêtre du calendrier (jours)	-28 à -1	-7 à -1	± 3	28 jours (± 3 jours)	± 30 jours
Formulaire de consentement éclairé écrit ⁽¹⁾	Consentement partie I	Consentement partie II pour la cohorte 1 Consentement partie II pour la cohorte 2			
Contrôle des critères d'éligibilité	X	X			
Évaluation centrale du score de TILs ⁽²⁾	X				
Examen clinique					
Antécédents médicaux	X				
Traitements précédents et concomitants	X	X	X	X	Tous les 3 mois
Traitement anticancéreux après l'étude ⁽³⁾					X
Examen clinique et indice ECOG	X	X	X	X	Tous les 3 mois
Signes vitaux et poids ⁽⁴⁾		X	X	X	Tous les 3 mois
Événements indésirables (NCI-CTCAE) v5.0 ⁽⁵⁾		Uniquement pour la cohorte 1	Uniquement pour la cohorte 1	Uniquement pour la cohorte 1	Tous les 3 mois. Uniquement pour la cohorte 1



UNICANCER UCBG Group
Protocol n°: UC-BCG-2213
EU CT n°: 2023-504620-26-00



Phase de l'essai	Phase de sélection Tous les patients	Phase de baseline Tous les patients	Cycles 1 à 9 de la phase de traitement, toutes les 3 semaines Uniquement pour la cohorte 1	Visite de fin de traitement uniquement pour la cohorte 1	Phase de surveillance Tous les 6 mois pendant 5 ans Tous les patients
Fenêtre du calendrier (jours)	-28 à -1	-7 à -1	± 3	28 jours (± 3 jours)	± 30 jours
Statut de survie		X	X	X	X
Examen biologique					
Hématologie ⁽⁶⁾ : WBC, RBC, hémoglobine, numération plaquettaire, numération lymphocytaire, numération des neutrophiles		X	X	X	Cohorte 1 : tous les 6 mois Cohorte 2 : 3 mois, puis tous les 6 mois
Coagulation ; aPTT, PT, INR		X			
Ionogramme sanguin Na, K, CO2, Cl, Ca, P		X	X	X	Cohorte 1 : tous les 6 mois Cohorte 2 : 3 mois, puis tous les 6 mois
Chimie sérique : bilirubine totale et conjuguée, ALT, AST ALP, GGT, amylase, lipase, albumine, créatinine, clairance de la créatinine, glycémie à jeun, LDH		X	X	X	Cohorte 1 : tous les 6 mois Cohorte 2 : 3 mois, puis tous les 6 mois
Test de la fonction thyroïdienne (TSH, T3 et T4 libres), cortisol, troponine I		Uniquement pour la cohorte 1	X	X	

Phase de l'essai	Phase de sélection Tous les patients	Phase de baseline Tous les patients	Cycles 1 à 9 de la phase de traitement, toutes les 3 semaines Uniquement pour la cohorte 1	Visite de fin de traitement uniquement pour la cohorte 1	Phase de surveillance Tous les 6 mois pendant 5 ans Tous les patients
Fenêtre du calendrier (jours)	-28 à -1	-7 à -1	± 3	28 jours (± 3 jours)	± 30 jours
Test de grossesse sérique pour les femmes en âge de procréer ⁽⁷⁾		X	X	X	Tous les mois jusqu'à 7 mois après la fin du traitement (uniquement pour la cohorte 1)
Sérologies HIV, HBV et HCV		X			
Examen paraclinique ⁽⁸⁾					
Radiographie thoracique (si indiquée)	X				
Scanner thoracique, scanner abdomino- pelvien ou TEP	X (si indiqué)		A 3 et 6 mois pour la cohorte 1		A 3 et 6 mois pour la cohorte 2
Scintigraphie osseuse (si indiquée)	X				
Évaluation de la FEVG (ECHO ou MUGA) Pour la cohorte 1		X	A 3 mois	X	
Mammographie +/- échographie mammaire	X ⁽⁹⁾				Une fois par an
Résultats rapportés par les patients ⁽¹⁰⁾					
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EORTC QLQ-FA12, HADS – sous-échelle Anxiété		X	C3, C6, C9	X	Cohorte 1 : tous les 6 mois



UNICANCER UCBG Group
Protocol n°: UC-BCG-2213
EU CT n°: 2023-504620-26-00



Phase de l'essai	Phase de sélection Tous les patients	Phase de baseline Tous les patients	Cycles 1 à 9 de la phase de traitement, toutes les 3 semaines Uniquement pour la cohorte 1	Visite de fin de traitement uniquement pour la cohorte 1	Phase de surveillance Tous les 6 mois pendant 5 ans Tous les patients
Fenêtre du calendrier (jours)	-28 à -1	-7 à -1	± 3	28 jours (± 3 jours)	± 30 jours
					Cohorte 2 : 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois
Échantillons biologiques ⁽¹¹⁾					
Échantillons tissulaires		X	X Si récurrence	X Si récurrence	X Si récurrence
Échantillons sanguins		X	C2, C4, C8		Tous les 6 mois

1. Obtention de la signature du formulaire de consentement éclairé écrit avant la réalisation de toute procédure spécifique l'essai.
2. Une évaluation centrale du score TILs sera réalisée à partir d'un échantillon FFPE de tumeur prélevée à la chirurgie, à l'aide d'une lame digitale colorée H&E. Les résultats seront envoyés à l'investigateur dans un délai maximal d'une semaine.
3. Seules les données issues du premier traitement anticancéreux ultérieur seront recueillies.
4. L'examen clinique doit inclure la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et diastolique, la température corporelle et le poids corporel. L'évaluation de la taille sera requise uniquement à la sélection. Le recueil des signes vitaux ne sera pas requis à la visite de sélection.
5. Les événements indésirables doivent être rapportés entre 15 jours avant l'inclusion et la fin de la période de suivi (cohorte 1).
6. Hématologie : WBC, RBC, hémoglobine, numération plaquettaire, numération lymphocytaire, numération des neutrophiles seront évalués chaque semaine avant l'administration du paclitaxel.
7. Un test de grossesse sérique sera réalisé chez les femmes en âge de procréer :
 - Pour la cohorte 1 : dans les 72 heures précédant le début du traitement de l'étude, à J1 ± 3 jours de chaque cycle, lors de la visite de fin de traitement et tous les mois jusqu'à 7 mois après la fin du traitement.
 - Pour la cohorte 2 : dans les 7 jours avant l'inclusion.

8. Les examens paracliniques effectués dans les 2 mois précédant la visite de sélection n'ont pas besoin d'être répétés.
9. La mammographie +/- échographie mammaire réalisées dans les 6 mois précédant la visite de sélection ne doivent pas être répétées.
10. Les questionnaires seront complétés par le patient juste avant ou pendant la visite clinique.
11. Les échantillons biologiques suivants seront recueillis :

Échantillons tumoraux :

- Deux échantillons tumoraux FFPE obtenus à la chirurgie (obligatoire). Si les échantillons chirurgicaux ne sont pas disponibles, la biopsie initiale au diagnostic peut être utilisée.
- Un échantillon FFPE de la biopsie lors de la récurrence (optionnel).

Échantillons de sang (facultatif) :

- Pour la cohorte 1 : Environ 30 ml de sang sont prélevés pour immuno-surveillance, plasma (10 ml), sérum (10 ml) et une collection de PBMC (10 ml). Les prélèvements seront réalisés à l'inclusion, pendant le traitement (cycles 2, 4 et 8) et tous les 6 mois au cours de la phase de surveillance.
- Pour la cohorte 2 : Environ 20 ml de sang sont prélevés pour immuno-surveillance, plasma (10 ml) et une collection de PBMC (10 ml). Les prélèvements seront réalisés à l'inclusion et tous les 6 mois pendant la phase de surveillance.

Abbreviations: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECHO: Echocardiogram; MUGA: Multigated acquisition; FEVG: fraction d'éjection ventriculaire; WBC: White blood cell; RBC: Red Blood Cell ; aPTT: activated Partial Thromboplastin Time; ; PT: Prothrombin Time, INR: International Normalized Ratio ; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; GGT: Gamma Glutamyl transferase; LDH: Lactate dehydrogenase; TSH: Thyroid Stimulating Hormone; VIH: Human Immunodeficiency Virus; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; TEP: Tomographie à Emission de Positons; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer; EORTC QLQ-FA12: European Organization for Research and Treatment of Cancer -Cancer related Fatigue; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale.