

SYNOPSIS – PROTOCOLE CANTO

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : UC-0140/1103	
VERSION ET DATE : V10.0 DU 23 NOVEMBRE 2021	
TITRE DE L'ESSAI : Etude des toxicités chroniques des traitements anticancéreux chez les patientes porteuses de cancer du sein localisé.	
TITRE ABREGE : CANTO	
COORDONNATEUR : Pr Fabrice ANDRE Gustave ROUSSY Département d'oncologie médicale 114 r Edouard Vaillant, 94805 VILLEJUIF CEDEX Tél : 01 42 11 43 71 E-mail : fabrice.andre@gustaveroussy.fr	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 26	NOMBRE TOTAL DE FEMMES : 14 950 NOMBRE DE PATIENTES : 14 750 NOMBRES DE FEMMES VOLONTAIRES SAINS (ETUDE ANCILLAIRE CANTO COG) : 200
B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM DE L'ORGANISME : UNICANCER	
PERSONNE A CONTACTER : Mme Anne Laure MARTIN 101 rue de Tolbiac, 75654 PARIS cedex 13 Tél : 01 44 23 55 56 Fax : 01 44 23 04 69 E-mail : al-martin@unicancer.fr	
C) INFORMATION GENERALE SUR L'ETUDE	
INDICATION : Cancer du sein non métastatique	
METHODOLOGIE : Etude de cohorte, multicentrique, évaluant les toxicités chroniques des traitements anticancéreux	
OBJECTIF PRINCIPAL : ✓ Identifier les facteurs prédictifs de toxicité chronique chez les patientes traitées pour un cancer du sein non métastatique	
OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) : ✓ Développer une base de données recueillant les toxicités chroniques observées au cours du suivi d'une cohorte de 14 750 patientes avec un cancer du sein de stade I à III dont a minima 1250 femmes jeunes (< 45 ans) ✓ Décrire les impacts psychologiques, sociaux, économiques des toxicités chroniques au niveau individuel et populationnel.	
ETUDES ANCILLAIRES ✓ QUALOMICS L'objectif de l'étude est d'évaluer les paramètres qui pourraient modifier la qualité des échantillons biologiques pour les études moléculaires à haut débit et de définir des procédures pour la collection, le stockage et l'utilisation des sérums et plasmas pour des études moléculaires de phénotypage à haut	

débit. Un consentement éclairé spécifique était consacré à cette étude ancillaire.

Cette étude permettra de définir des biomarqueurs d'évaluation de la qualité des sérums et plasmas pour des études des acides nucléiques, des métabolites et des protéines. 120 patientes ont été incluses dans cette étude ancillaire terminée.

✓ CANTO COG

L'objectif principal de cette étude longitudinale sera d'évaluer l'incidence de la déficience cognitive et l'apparition d'anomalies cérébrales après le traitement du cancer. 672 patientes seront incluses et 200 volontaires en bonne santé formeront un groupe témoin des données cliniques, des tests et des questionnaires seront collectées. Un consentement éclairé spécifique est consacré à cette étude ancillaire.

En plus des données, des tests et des questionnaires spécifiques à l'étude ancillaire, un examen d'imagerie anatomique (IRM) pourra être réalisé de façon optionnelle. Les images du cerveau obtenues par cet examen permettront de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les perturbations possibles des fonctions cognitives (mémoire, attention, etc.). Un consentement éclairé spécifique est consacré à cette étude ancillaire. 120 patientes seront incluses dans cette analyse d'imagerie.

✓ MICROBIOTA

Le but de l'étude est de déterminer si les patientes atteintes de cancer du sein ont la capacité de s'immuniser contre certaines de leurs bactéries intestinales, si l'efficacité du traitement de chimiothérapie est affectée. Cette étude pourra être proposée aux patientes dont l'équipe médicale qui l'appuie envisage l'administration de chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) en plus de la chirurgie. 1000 patientes seront incluses. Un consentement éclairé spécifique est dédié à cette étude ancillaire.

✓ MUTAGENESE

Les traitements anticancéreux entraînent des séquelles à long terme, notamment des seconds cancers, alopecies définitives, immunosuppression, etc... les mécanismes entraînant ces effets ne sont pas connus mais pourraient impliquer une mutagenèse des tissus normaux ainsi qu'un vieillissement accéléré. De nombreux travaux préliminaires suggèrent que les traitements anticancéreux, notamment la chimiothérapie, entraînent une mutagenèse et un vieillissement des tissus normaux. Afin de valider ces données et montrer leur impact clinique dans une large série de patientes, un séquençage complet du génome normal, un test COMET et une quantification de la longueur télomérique seront réalisés chez 4250 patientes incluses dans l'étude CANTO. Afin de réaliser ces analyses, il est nécessaire de réaliser un prélèvement sanguin supplémentaire à 3 ans. Les analyses de cet échantillon seront corrélées au devenir clinique des patientes. Un consentement éclairé spécifique est dédié à cette étude ancillaire.

CRITERES D'INCLUSION :

1. Femmes,
2. Agée de 18 ans et plus,
3. Présentant un cancer du sein invasif diagnostiqué par cytologie ou histologie,
4. Tumeurs cT0 à cT3, cN0-3,
5. Pas de preuve clinique de métastase au moment de l'inclusion,
6. Absence de traitement y compris le traitement chirurgical reçu pour le cancer du sein en cours,
7. Patiente bénéficiant d'un régime de protection sociale,
8. Patiente maîtrisant la langue française,
9. Consentement libre et éclairé pour les prélèvements biologiques supplémentaires, les différents questionnaires et la collecte d'informations sur les consommations de ressources.
10. Patiente :
 - âgée de < de 45 ans au diagnostic initial
 - OU avec une tumeur cT2-3, cN0-3, HER2+ (RH+ ou RH-) ou RH-HER2-

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Cancer du sein métastatique,
2. Rechute locale de cancer du sein,
3. Antécédents de cancer dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai autre qu'un basocellulaire cutané ou un épithélioma in situ du col utérin,
4. Traitement déjà reçu pour le cancer du sein en cours,
5. Transfusion sanguine effectuée depuis moins de 6 mois,
6. Personnes privées de liberté ou sous tutelle (y compris la curatelle).

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX
NA
E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES – NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES
<p>14750 patientes seront incluses en 12 ans et 9 mois. Le nombre de patientes a été calculé pour permettre de mettre en évidence un odds ratio de 2 pour les patientes âgées de plus de 65 ans (58% des patientes), de développer une toxicité suite à un traitement donné chez environ 10% des patientes (puissance de 90% et un risque de première espèce $\alpha=0,05$).</p>
F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RBM
<p>PRELEVEMENTS SANGUINS (sang congelé, sérum congelé, plasma congelé):</p> <p>QUANTITE COLLECTEE POUR LES 10 000 PREMIERES PATIENTES (INCLUSES JUSQU'AU 31 DECEMBRE 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ à l'inclusion et à 3 ans au-delà de la phase de traitement aigu : 30 ml de sang : <ol style="list-style-type: none"> 1. 10 ml de sang veineux périphérique sur tube sec, 2. 10 ml sur tube hépariné 3. 2x5 ml sur EDTA ✓ à 1an et 5 ans au-delà de la phase de traitement aigu : 20 ml de sang : <ol style="list-style-type: none"> 1. 10 ml de sang veineux périphérique sur tube sec, 2. 10 ml sur tube hépariné. <p>QUANTITE COLLECTEE POUR LES PATIENTES INCLUSES AU-DELA DES 10 000 PTS (A PARTIR DU 1^{ER} JANVIER 2017 ET JUSQU'AU 01 OCTOBRE 2018) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ à l'inclusion : 30 ml de sang : <ol style="list-style-type: none"> 1. 10 ml de sang veineux périphérique sur tube sec, 2. 10 ml sur tube hépariné 3. 2x5 ml sur EDTA <p>QUANTITE COLLECTEE POUR LES PATIENTES INCLUSES A PARTIR DU 26 NOVEMBRE 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ à l'inclusion et à 3 ans au-delà de la phase de traitement aigu : 30 ml de sang : <ol style="list-style-type: none"> 1. 10 ml de sang veineux périphérique sur tube sec, 2. 10 ml sur tube EDTA 3. 2x5 ml sur EDTA ✓ 3 à 6 mois après la fin du traitement aigue et à 1 an au-delà de la phase de traitement aigu : 20 ml de sang : <ol style="list-style-type: none"> 1. 10 ml de sang veineux périphérique sur tube sec, 2. 10 ml sur tube EDTA. <p>La collecte doit se faire chez des patientes, si possible à jeun (8h de jeûne).</p> <p>Des tumeurs primaires archivés au diagnostic (congelées ou fixées) seront collectées ainsi que les numérations des lames colorée <i>Hémalun Eosine Safran</i> (HES) et/ou <i>Hémalun Eosine</i> (HE) servant à poser le diagnostic de cancer sont collectées.</p> <p>Des échantillons de fécès seront collectés pre et post traitement aigue pour 1000 patientes dans la cadre de l'étude MICROBIOTA.</p>
G) DUREE PREVUE DE L'ETUDE
PERIODE D'INCLUSION 12 ANS ET 9 MOIS
PERIODE DE SUIVI : 5 ans + 5 ans de suivi long terme
DUREE GLOBALE DE L'ETUDE (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 23 ANS

VISITES	Bilan d'inclusion	M0 3 à 6 mois post- traitement	Suivi post - M0				Suivi long terme tous les ans pendant 5 ans (M72, M84, M96, M120)
			Visite M12	Contact téléphonique M24	Visite M36	Visite M60	
Critères d'inclusion / non inclusion	x						
Information patiente et signature Consentement Eclairé	x						
Inclusion	x						
EXAMEN CLINIQUE							
Antécédents médicaux / Indice de Comorbidité de Charlson	x						
Examen clinique	x	x	x		x	x	X ⁽¹⁰⁾
Taille, Poids, PS (OMS)	x	x	x		x	x	
Signes vitaux	x	x	x		x	x	
Recueil des Toxicités		x	x		x	x	
Traitements concomitants	x	x	x		x	x	
BILAN SANGUIN							
NFS Plaquettes	x	x	X ⁽¹²⁾		x	x	
Bilan Hépatique / Ionogramme	x	x	X ⁽¹²⁾		x	x	
Glycémie / Créatinémie / Cholestérolémie / HDL / LDL / TG	x	x	X ⁽¹²⁾		x	x	
Troponine / BNP	x	x	X ⁽¹²⁾		x	x	
FSH, LH, Œstradiolémie ⁽¹⁾	x	x	X ⁽¹²⁾		x		
Protéine C-Reactive (CRP) ⁽¹²⁾	x	x	x		x	x	
EXAMEN PARACLINIQUE **							
Ostéodensitométrie ⁽²⁾		X ⁽²⁾			X ⁽²⁾	X ⁽²⁾	
FEVG ⁽³⁾	x	x				x	
IRM cerebral ⁽⁷⁾	x	x					
QUESTIONNAIRES							
Questionnaires Qualité de vie / Psychologiques ⁽¹¹⁾	HADS, LOT, BDI-SF, QLQC30-BR23, FA13, SF12, GPAQ16	HADS, IOcv2, QLQC30-BR23, FA13, GPAQ16	HADS, IOcv2, QLQC30-BR23, FA13, GPAQ16, SF12		HADS, QLQC30-BR23, FA13, GPAQ16, IOcv2, SF12	HADS, IOcv2, QLQC30-BR23, FA13, GPAQ16, SF12	
Questionnaires Qualité de vie / Psychologiques ⁽¹²⁾	HADS, BDI-SF, GPAQ16, QLQC30-BR45, FA12, EQ5D	HADS, IOcv2, GPAQ16, QLQC30-BR45, FA12, BDI-SF	HADS, IOcv2, GPAQ16, QLQC30-BR45, FA12, EQ5D, BDI-SF		HADS, IOcv2, GPAQ16, QLQC30-BR45, FA12, EQ5D, BDI-SF	HADS, IOcv2, GPAQ16, QLQC30-BR45, FA12, EQ5D, BDI-SF	
Questionnaires Soins de support ⁽¹²⁾	SF34 et Br8	SF34 et Br8	SF34 et Br8		SF34 et Br8	SF34 et Br8	
Questionnaires relatifs à l'adhérence au traitement ⁽¹²⁾		MIS-A	MIS-A		MIS-A	MIS-A	
Questionnaires Sociaux / Economiques	situation sociale et professionnelle		impact social et professionnel	Impact social et professionnel	impact social et professionnel	impact social et professionnel	
Questionnaire Alimentation / Tabac / Alcool ⁽¹²⁾	x	x	x	x	x	x	
Tests et questionnaires cognitifs ⁽⁶⁾	x	x	x		x		
Remplissage Carnet patient ⁽¹¹⁾		x	x	x	x	x	
COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES							
Prélèvements sanguins obligatoires ⁽⁴⁾	X ⁽⁴⁾	X ⁽⁵⁾	X ^(4,9)		X ⁽⁹⁾	X ⁽¹⁵⁾	

Sérum, plasma et sang total, patiente si possible à jeun							
Prélèvements de selles ⁽⁸⁾	x	x					
Collection des blocs tumoraux archivés du diagnostic (FFPE ou congelé) ⁽¹³⁾		x ⁽¹³⁾	x ⁽¹³⁾	x ⁽¹³⁾	x ⁽¹³⁾	x ⁽¹³⁾	
COLLECTION DE DONNES DE RADIOTHERAPIE							
Collection des fichiers Dicom & Dicom de traitement en radiothérapie (Dicom RT) ⁽¹⁴⁾		x ⁽¹⁴⁾	x ⁽¹⁴⁾	x ⁽¹⁴⁾	x ⁽¹⁴⁾	x ⁽¹⁴⁾	

- (1) A effectuer pour les patientes non ménopausées
- (2) Pour les patientes ménopausées au diagnostic et quel que soit le statut des récepteurs hormonaux à la visite M0. En cas de traitement par anti-aromatase, pour les visites à 3 ans et 5 ans
- (3) Examen obligatoire : à l'inclusion et à la visite M0, en cas de traitement par Antracyclines/Herceptin /radiothérapie gauche et/ou CMI
 Durant le suivi : Examen à prescrire selon les bonnes pratiques cliniques.
 En cas de traitement par Herceptin, échographie ou scintigraphie cardiaque tous les 3 mois pendant 1 an, puis à 5 ans en l'absence d'anomalies.
 En cas de traitement par anthracyclines, radiothérapie gauche et/ou CMI : échographie ou scintigraphie cardiaque à 5 ans.
- (4) 1 prélèvement supplémentaire de 10 ml sera réalisé chez les patientes participant à l'étude QualOmics à la visite d'inclusion et à la visite M12
- (5) Pour les patientes incluses après le 01/10/2018 uniquement.
- (6) Tests neuropsychologiques et questionnaires proposés aux patientes participant à l'étude CANTO COG (voir annexe 10)
- (7) IRM Cérébral optionnel proposé aux patientes participant à l'étude CANTO COG (voir annexe 10). Les IRMs pre et post chirurgie seront collectées sur CD pour 120 patientes pour des analyses centralisées.
- (8) Un prélèvement supplémentaire de selles sera réalisé avant et après traitement par chimiothérapie, chez les patientes CANTO recevant une chimiothérapie et participant à l'étude MICROBIOTA (voir annexe 11). Le prélèvement sera accompagné d'un court questionnaire, à remplir par les patientes, relatif aux selles, aux traitements et au régime alimentaire.
- (9) Prélèvements obligatoires uniquement pour les 10 000 premières patientes (incluses jusqu'au 31 décembre 2016) et les patientes incluses après le 01/10/2018.
- (10) Recueil des informations concernant la poursuite du traitement hormonal et la survenue d'une nouvelle pathologie cancéreuse lors de l'examen clinique, via le remplissage d'un questionnaire par la patiente ou à défaut lors d'un appel téléphonique
- (11) Uniquement pour les patientes incluses avant le 01/10/2018
- (12) Uniquement pour les patientes incluses après le 01/10/2018
- (13) Les blocs tumoraux archivés du diagnostic (FFPE ou congelé) seront collectés pendant l'étude ainsi que les scans des lames HES et/ou HE du diagnostic.
- (14) Les fichiers Dicom & Dicom de traitement en radiothérapie (Dicom RT) seront collectés pendant l'étude.
- (15) Prélèvements obligatoires uniquement pour les 10 000 premières patientes (incluses jusqu'au 31 décembre 2016).

**** Examens obligatoires à réaliser en cas de signes d'appel cliniques :** Echographie ou scintigraphie cardiaque en cas de dyspnée ou d'autre signe évocateur d'insuffisance cardiaque. ECG en cas de palpitations. Echographie pelvienne et éventuellement hystéroscopie en cas de métorragies