

A) IDENTIFICATION DE L'ETUDE	
PROTOCOLE CODE NUMBER: RAD05 - UC-0107/1803	
VERSION (NUMBER & DATE): V4.0- 29 MARS 2022	
TITRE DE L'ETUDE ETUDE PROSPECTIVE SUR L'OMISSION DE LA RADIOTHERAPIE DU SEIN APRES CHIRURGIE MAMMAIRE CONSERVATRICE CHEZ DES PATIENTES PRESENTANT UN CARCINOME IN SITU A TRES FAIBLE RISQUE RECIDIVE	
TITRE ABREGÉ: ROMANCE : Radiotherapy Omission in low risk ductal in situ Carcinoma brEast	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR: DR ALAIN FOURQUET	
NOMBRE DE CENTRES: 40	NOMBRE DE PATIENTES: 300

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM:	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER:	MME MARIE BERGAUD Chef de projet R&D UNICANCER Tel: +33 (0)1 73 77 54 38 Fax: + 33 (0)1 80 50 15 94 email: m-bergeaud@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE DE L'ETUDE
INDICATION: Patientes avec un carcinome canalaire in situ du sein de grade bas ou intermédiaire et de profil immunohistochimique luminal A .
DESIGN DE L'ETUDE: Etude prospective non comparative ouverte randomisée et multicentrique
OBJECTIF PRINCIPAL Déterminer si la sélection des patients à faible risque présentant des facteurs prédictifs cliniques, histologiques et immunohistochimiques est fiable et sûre pour décider de délivrer ou non une irradiation du sein entier après une chirurgie mammaire conservatrice chez des patients atteints de CCIS
OBJECTIFS SECONDAIRES Efficacité: 1 / Déterminer les taux de récidives mammaires à 10 ans en terme de survie sans progression; 2 / Déterminer la proportion de récidives invasives en terme de récidive mammaire; 3 / Mesurer l'impact des récidives dans le sein sur les résultats en terme de taux de cancer du sein controlatéral;

4 / Mesurer les taux de survie à long terme globaux et spécifiques au cancer du sein en terme de survie globale et de survie globale spécifique au cancer du sein.

Sécurité :

5/ Evaluer le taux d'événements indésirables et des séquelles à long terme

Analyses de la qualité de vie et du cosmétique :

6 / Mesurer la qualité de vie.

7 / évaluer les résultats cosmétiques;

8/ Une analyse coût-efficacité sera effectuée pour déterminer quel traitement est le plus rentable.

OBJECTIFS ANCILLAIRES / EXPLORATOIRES

1 / Evaluer la valeur pronostique des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) dans les CCIS;

2/ Valider une signature génomique prédictive;

3 / Identifier les biomarqueurs pronostiques.

CRITERES D'INCLUSION:

1. Femme âgée de 50 ans ou plus ;
2. Statut de performance ECOG ≤ 2 ;
3. Microcalcifications sur la mammographie prébiopsie unifocales, ≤ 25 mm ou opacité sans microcalcifications et sans tumeur palpable ;
4. Absence de microcalcifications suspectes résiduelles soit sur la mammographie post-biopsie/ de localisation préopératoire, soit sur la mammographie postopératoire ;
Remarque : en l'absence de microcalcifications résiduelles à la mammographie post-biopsie / préopératoire, la mammographie postopératoire n'est pas obligatoire ;
5. Excision chirurgicale conservatrice du sein;
6. CCIS prouvé histologiquement du sein sans composant invasif;
Remarque: La découverte histologique fortuite de lésions de CCIS développées au sein d'une lésion bénigne du sein, ainsi que l'association du CCIS avec un carcinome lobulaire classique in situ (LCIS), sont acceptées.
7. Marges libres (≥ 2 mm) ou marges libres après ré-excision;
8. Grade nucléaire bas ou intermédiaire;
Remarque: en cas d'hétérogénéité de grade nucléaire au sein d'un même échantillon ou entre la biopsie ou la pièce opératoire, le grade nucléaire le plus élevé prévaudra.
9. Disponibilité des échantillons de tissus tumoraux;
Remarque: L'échantillon chirurgical est obligatoire sauf en cas de maladie résiduelle sur le spécimen chirurgical. Dans ce cas, le diagnostic initial de biopsie est requis.
10. Absence de nécrose étendue ($\leq 30\%$ de la lumière du canal);
11. Caractéristiques immunohistochimiques du sous-type luminal: ER $\geq 10\%$, PR $\geq 20\%$, HER2 négatif (0/1 +) ou 2+ non amplifié (confirmé par FISH ou CISH), Ki67 $<15\%$.
12. La patiente est disposée et capable de se conformer au protocole pour la durée de l'étude, y compris le traitement, les visites et les examens prévus et le suivi;
13. Consentement éclairé écrit ;
14. Affiliation à la sécurité sociale française.

CRITERES DE NON-INCLUSION:

1. Traitement endocrinien du cancer du sein ;
2. Cancer du sein antérieur invasif, y compris cancer du sein controlatéral métachrone ou synchrone ;

3. CCIS antérieur à l'exception du CCIS controlatéral en rémission complète et continue depuis plus de 5 ans ;
4. Autres cancers antérieurs (sauf carcinome baso-cellulaire, carcinome in situ du col ou de l'endomètre), non en rémission complète et continue depuis plus de 10 ans ;
5. Mutation connue des cellules germinales du cancer du sein prédisposant;
6. Tumeur palpable avec un diagnostic de CCIS sur la biopsie ;
7. Écoulement sanglant du mamelon;
8. Taille histologique > 25 mm dans un ou plusieurs foyers ;
9. Haut grade nucléaire, y compris haut grade nucléaire dans des tumeurs hétérogènes, soit sur biopsie soit sur échantillon chirurgical ;
10. Composant microinvasif ou invasif associé;
11. Présence de cellules tumorales dans les ganglions lymphatiques détectés par H & E ou examen immunohistochimique (si une biopsie ou une dissection du ganglion sentinelle a été effectuée);
12. Contre-indication absolue à l'irradiation du sein entier, déterminée par le médecin traitant;
13. Patient incapable de se conformer aux obligations d'études pour des raisons géographiques, sociales ou physiques, ou incapable de comprendre le but et les procédures de l'étude.
14. Femmes enceintes ou allaitantes

CRITERE PRINCIPAL:

Le critère d'évaluation principal sera l'incidence cumulative sur cinq ans des récurrences du cancer du sein. La récurrence dans le sein est définie comme tout carcinome (invasif ou in situ) survenant dans le sein traité. L'incidence de la récurrence mammaire est déterminée à partir de la date de la dernière intervention chirurgicale jusqu'à la date de la récurrence.

CRITERES D'EVALUATION(S) SECONDAIRES:

Critères d'évaluation d'efficacité:

- Survie sans récurrence (SSR) à 10 ans. La SSR est définie comme étant l'intervalle entre la date de la chirurgie et la date du décès par cancer du sein de n'importe quelle cause, une récurrence tumorale du sein homolatérale envahissante, une récurrence locale invasive, une récurrence régionale invasive, ou la survenue d'une récurrence à distance, ou du CCIS ipsilatéral, selon la première éventualité;
- Taux de récurrence dans le sein à 10 ans (IBR). La récurrence dans le sein est définie comme tout carcinome (invasif ou in situ) survenant dans le sein traité;
- Taux de cancer du sein controlatéral à 10 ans, défini comme tout carcinome (invasif ou in situ) survenant dans le sein controlatéral.
- Survie globale (SG) à 10 ans et survie globale spécifique au cancer du sein (SSCS). La SG est définie comme étant l'intervalle entre la date de la dernière intervention chirurgicale et la date du décès quel qu'en soit la cause. La SSCS est défini comme étant l'intervalle entre la date de la dernière chirurgie et la date du décès par cancer du sein.

Critère d'évaluation de la sécurité :

- Evaluation des événements indésirables à long terme selon le NCI-CTCAE v5.0

Critère d'évaluation de qualité de vie, de cosmétique et de coût-efficacité:

- La qualité de vie sera évaluée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23 à 1, 4, 7 et 10 ans ;
- Les résultats cosmétiques seront évalués par analyse photographique centralisée et une évaluation clinique à 1, 4, 7 et 10 ans.
- Effectuer une analyse coût-efficacité: le rapport coût-efficacité différentiel (ICER), exprimé en coût par année de vie ajustée en fonction de la qualité (QALY), qui nécessite:
 - Évaluation des coûts;
 - Temps de survie (mesuré en termes de survie globale);
 - Calcul du score d'utilité basé sur le questionnaire EuroQol EQ-5D-3L.

Critères d'évaluation ancillaires/ exploratoires:

- La valeur pronostique de 5 et 10 ans des TIL dans le CCIS évaluée par évaluation des coupes tumorales colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (H & E). La méthodologie élaborée par le groupe de travail international sur les TIL 2014 sera utilisée;
- La validation prédictive des signatures et la recherche de biomarqueurs seront définies par le comité de pilotage de l'étude à la fin de l'essai afin d'assurer une utilisation optimale des technologies et hypothèses actuelles.

DESCRIPTION DU TRAITEMENT

DUREE DE TRAITEMENT:

300 patientes seront randomisées selon un ratio 2: 1 entre absence d'irradiation et irradiation du sein entier avec ou sans stimulation. La randomisation sera effectuée en utilisant la minimisation et la stratification en fonction du centre et du grade (faible ou intermédiaire).

Dans le groupe de radiothérapie, deux schémas de fractionnement seront autorisés pour l'irradiation du sein entier: 50 Gy en 25 fractions pendant 5 semaines ou 40 Gy en 15 fractions pendant 3 semaines. La livraison d'une dose supplémentaire au lit de la tumeur (boost) se fera à la discrétion du médecin traitant, conformément aux directives.

PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE DE PATIENT NECESSAIRES

Dans ce groupe sélectionné à faible risque, le taux attendu de récurrences mammaires à 5 ans avec irradiation du sein entier (groupe de référence) est de 0,8%.

Nous supposons que dans le groupe expérimental, sans irradiation, le taux de récurrence attendu sera inférieur à 5%, et plus précisément autour de 2%, ce qui est acceptable et compatible avec le taux observé dans le bras expérimental de l'essai RTOG [McCormick B et al. 2015].

En utilisant un schéma 2: 1, 200 patients dans le bras expérimental sans radiothérapie et 100 patients dans le bras de référence avec radiothérapie sont nécessaires pour estimer le taux de récurrence locale

à 5 ans parmi les patientes avec un suivi d'au moins 5 ans. L'essai vise à recruter 300 patientes sur 5 ans et demi (200 + 100).

ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique sera effectuée 8 ans après la randomisation du premier patient afin d'assurer un suivi minimum de 5 ans pour chaque patient inclus.

Critère principal:

Cette analyse sera effectuée sur la population per protocole (PP), définie par la population réelle ne recevant pas de radiothérapie et non selon les résultats du bras de randomisation.

Le taux de récurrence mammaire sera estimé lorsque toutes les patientes randomisées dans le bras expérimental auront un minimum de suivi de 5 ans ; l'estimation est donnée avec son intervalle de confiance unilatéral de 95%. Si toutes les patientes ne sont pas suivies au moins 5 ans, la récurrence mammaire sera estimée selon la méthode de Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance unilatéral de 95%. En considérant l'inclusion des 200 patientes attendues dans le bras expérimental et un taux de récurrence locale à 5 ans de 2% dans ce bras, l'intervalle de confiance unilatéral de 95% de cette observation est [0 – 4,5%] (la borne supérieure est inférieure à 5%, qui est le taux de récurrence locale maximum accepté à 5 ans).

En ce qui concerne le bras de référence (au moins 100 patientes attendues), le taux de récurrence mammaire sera estimé par la méthode de Kaplan-Meier. Le taux théorique de récurrence mammaire de 0,8% sera confronté à l'intervalle de confiance unilatéral de 95% du taux de récurrence mammaire observé estimé par la méthode de Kaplan-Meier dans le bras de référence. Si nécessaire, l'intervalle de confiance unilatéral de 95% sera calculé selon la procédure de confiance du produit bêta (BPCP) [Fay MP et al, 2013].

Une analyse par l'IDMC déterminera si la radiothérapie pourrait être suspendue pour une telle population selon l'estimation observée et l'intervalle de confiance unilatéral de 95%, et en donnant le taux de récurrence acceptable à 5 ans dans cette population (cette estimation observée sera évaluée dans le bras de référence).

Pour des résultats exploratoires, le taux de récurrence local sera estimé lorsque toutes les patientes randomisées auront un suivi d'au moins 2,5 ans, c'est-à-dire un suivi médian attendu de 5 ans. Le taux de récurrence locale à 5 ans sera ici estimé par la méthode de Kaplan-Meier. Une réunion de l'IDMC sera planifiée pour discuter des résultats de ces analyses préliminaires.

Le premier écart-type ne sera pas corrigé pour ces analyses préliminaires et pour les analyses finales, c'est-à-dire un écart-type unilatéral de 5% pour les deux analyses.

Considérations statistiques générales :

Les données statistiques seront présentées sous la forme de:

- pourcentages (variables qualitatives),
- moyenne et écart type ou médiane et plage (variables quantitatives),

- estimations de la courbe de survie calculées avec la méthode de Kaplan-Meier (données censurées).

Les caractéristiques de base des groupes d'intervention seront décrites, y compris les données démographiques et les mesures de laboratoire, à l'aide de statistiques descriptives.

Les critères d'évaluation secondaires seront présentés avec un intervalle de confiance de 95%.

Différentes méthodes statistiques seront utilisées pour comparer les données:

- variables qualitatives avec le test Chi2 ou Fisher,
- variables quantitatives avec le test t de Student ou avec un test non paramétrique (Wilcoxon),
- données de survie avec un test Logrank et un modèle Cox.

Ces comparaisons seront ajustées uniquement par le facteur de stratification de grade nucléaire.

L'analyse multivariée sera effectuée à l'aide de modèles de régression: régression logistique, régression linéaire (simple ou multiple) et modèle de Cox.

Tous les tests seront des tests bilatéraux avec un seuil de 5%.

Toutes les analyses seront effectuées avec le logiciel R (version 3.2) [R Core Team (2016)].

ECHANTILLONS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RECHERCHE ANCILLAIRE

- 1 Bloc paraffine de la tumeur provenant de la chirurgie ou de la biopsie (si le bloc tumoral n'est pas disponible, possibilité de fournir des lames blanches) sera collecté avant la randomisation puis à récurrence.
- Prélèvements sanguins : sang total (5 ml), plasma (10 ml), sérum (10ml), avant la randomisation puis à récurrence.

CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ETUDE

PERIODE D'INCLUSION : 5,5 ans

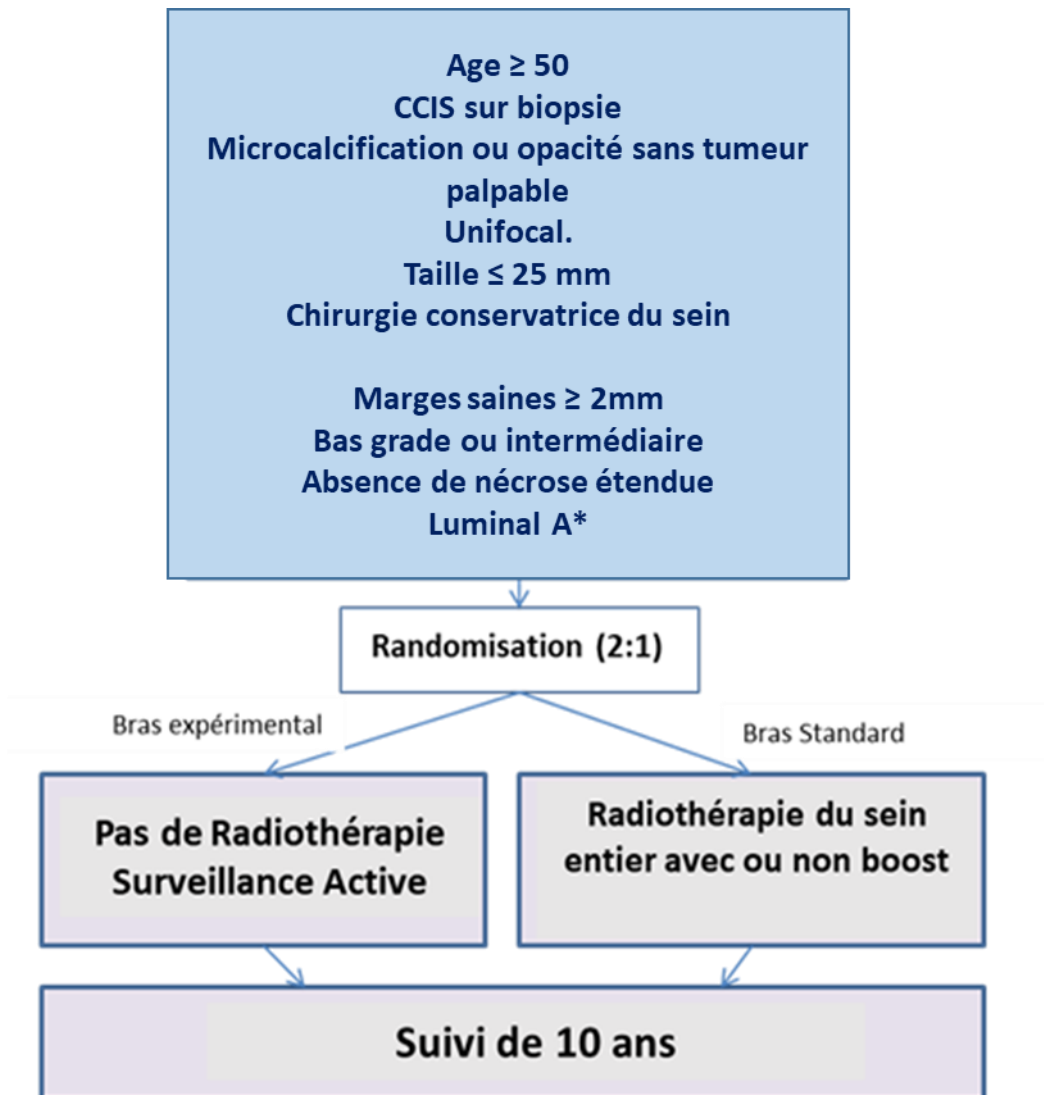
PERIODE DE TRAITEMENT : 5 à 6 semaines dans le bras radiothérapie

SUIVI : 10 ans

DUREE JUSQU'A EVALUATION CRITERE PRINCIPAL : 10,5 ans

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 15,5 ans

Schéma de l'étude



*Luminal A (ER≥10% and PR≥20%, HER2 0/1/2+, Ki67<15%)

Tableau des Investigations

VISITES	Baseline (e)	Randomisation	Visite de fin de traitement (h)	Visite de suivi (tous les patients)			En cas de récurrence du cancer
				6 mois après la dernière chirurgie	1 an après la dernière chirurgie	Tous les ans pendant 10 ans	
Note information et consentement	X						
Vérification des critères d'éligibilité	X						
EXAMEN PHYSIQUE							
POIDS, PS (WHO)	X		X	X	X	X	
Examen Clinique	X		X	X	X	X	
Antécédents médicaux	X						
Toxicités	X		X	X	X	X	
Evaluation esthétique/ Photographies	X(b)			X(b)	X(b)	X(b)	
Test de grossesse	X(i)						
EXAMENS PARACLINIQUES							
Mammographie / classification ACR	X(c)			X(c)	X(c)	X(c)	
TRAITEMENT							
Radiothérapie sein entier, standard- ou hypofractionnée, avec ou sans boost							
ECHANTILLONS BIOLOGIQUES							
Collection et envoi des blocs tumoraux	X(a)						X(g)
Echantillons sanguins	X(g)						X(g)
QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE							
EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23 (d)	X			X	X	X(d)	
EuroQoL-EQ-5D-3L	X			X	X		
<p>a. Pour tous les patients: Un bloc tumoral à envoyer pour revue centralisée. Le compte-rendu anapathologique est requis.</p> <p>b. Bilan esthétique par le médecin et le patient selon l'échelle donnée en annexe 5. du protocole. L'évaluation esthétique doit être effectuée lors de la visite de randomisation, après la chirurgie et aux années 1, 4, 7 et 10 après la chirurgie. Des photographies documentées des deux seins (numériques et en couleur) seront téléchargées sur une plateforme en ligne (3 photographies par visite).</p> <p>c. La mammographie et l'échographie mammaire seront bilatérales. Ces examens sont demandés dans les 6 mois avant la randomisation pour la visite de baseline, puis chaque année conformément au soin courant.</p> <p>d. Les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-BR23 doivent être recueillis lors de la visite de randomisation, aux années 1, 4, 7 et 10 après la chirurgie.</p>			<p>e. La visite initiale doit être programmée le plus tôt possible après la chirurgie afin de pouvoir commencer la radiothérapie dans les 12 semaines suivant la chirurgie.</p> <p>f. La radiothérapie doit débuter dans les 12 semaines suivant l'opération.</p> <p>g. Seulement si le patient donne son consentement pour des études auxiliaires: 5 ml de sang total, 10 ml de plasma et 10 ml de sérum doivent être prélevés avant la randomisation et lors de la récurrence au cours du suivi. Un échantillon de tissu de la récurrence sera collecté</p> <p>h. La visite de fin de traitement est requise uniquement les patientes dans le bras de référence avec radiothérapie, et cette visite doit être effectuée au cours de la dernière semaine de traitement jusqu'à un mois après la dernière fraction de radiothérapie reçue.</p> <p>i. Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer : Test urinaire ou sanguin β-HCG à effectuer avant l'inclusion. Si les résultats du test urinaire sont positifs ou s'ils ne peuvent être confirmés comme négatifs, un test de grossesse sanguin sera exigé. Dans tous les cas, les résultats doivent être examinés avant de commencer le traitement de l'étude.</p>				