

A) IDENTIFICATION DE L'ETUDE	
PROTOCOLE CODE NUMBER: RAD05 - UC-0107/1803	
VERSION (NUMBER & DATE): V3.1- 15 FEVRIER 2021	
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 PREVUS : 40	NOMBRE DE PATIENTES: 666

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM:	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER:	MME NAIMA BONNET Chef de projet R&D UNICANCER Tel: +33 (0)1 Fax: + 33 (0)1 email: n-bonnet@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 récurrences mammaires à 10 ans; 2 / Déterminer la proportion de récurrences invasives; 3 / Mesurer l'impact des récurrences dans le sein sur les résultats; 4 / Mesurer les taux de survie à long terme globaux et spécifiques au cancer du sein.

Analyses de la qualité de vie et du cosmétique :

5 / Mesurer la qualité de vie.

6 / évaluer les résultats cosmétiques;

7/ Une analyse coût-efficacité sera effectuée pour déterminer quel régime 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 récidives du cancer du sein. La récidive dans le sein est définie comme tout carcinome (invasif ou in situ) survenant dans le sein traité. L'incidence de la récidive mammaire est déterminée à partir de la date de la dernière intervention chirurgicale jusqu'à la date de la récidive.

CRITERES D'EVALUATION(S) SECONDAIRES :

Critères d'évaluation d'efficacité:

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

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

- La qualité de vie sera évaluée à 3 ans par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23;
- les résultats cosmétiques à 3 ans seront évalués par analyse photographique centralisée.
- 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:

666 patientes seront randomisées 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% (p0).

Nous supposons que dans le groupe expérimental, sans irradiation, le taux de récurrence attendu sera inférieur à 3,5% (p1), ce qui a été observé dans le bras expérimental de l'essai RTOG.

En utilisant un schéma 2: 1, avec un risque unilatéral $\alpha = 0,02$ et $\beta = 0,03$, 444 patients doivent être inclus dans le groupe expérimental sans radiothérapie et 222 patients dans le groupe de référence avec radiothérapie. L'essai vise à recruter 666 patients sur 3 ans (444 + 222).

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 dans la population en intention de traiter (ITT).

Le taux de récurrence mammaire sera estimé par Kaplan-Meier. Cette estimation sera comparée à la limite supérieure de Fleming ($8/444 = 1,8\%$): si cette estimation est inférieure à la limite supérieure de rejet correspondante, nous pouvons conclure que la récurrence dans le sein est inférieure à 3,5%.

En ce qui concerne le bras témoin, le taux de récurrence mammaire sera estimé par Kaplan-Meier. Le taux théorique de 0,8% sera confronté à l'intervalle de confiance unilatéral de 95% du taux de sein

observé estimé par la méthode de Kaplan-Meier et calculé selon la procédure de confiance du produit bêta (BPCP) [Fay MP et al, 2013].

Une réunion de l'IDMC doit être planifiée lorsque cinq récurrences dans le sein au cours des cinq années de suivi sont observées et que l'étude doit être interrompue si huit récurrences dans le sein ou plus au cours des cinq années de suivi sont observées.

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 pour les facteurs de stratification.

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

Concernant le critère secondaire, 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 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 : 3 ans

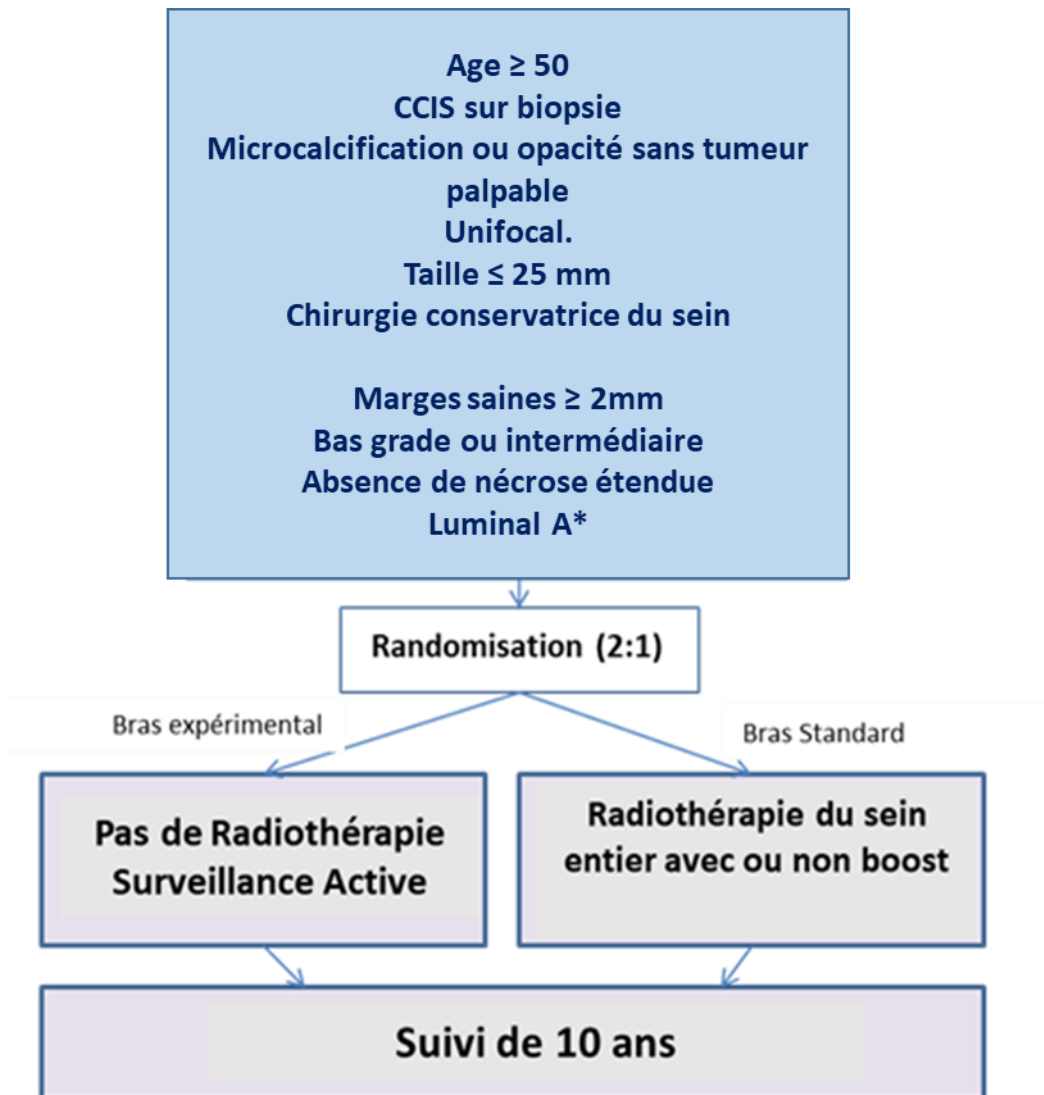
PERIODE DE TRAITEMENT : 5 à 6 semaines dans le bras radiothérapie

SUIVI : 10 ans

DUREE JUSQU'A EVALUATION CRITERE PRINCIPAL : 8 ans

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 13 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)		
				6 mois après chirurgie	1 an après 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
Antécédents médicaux	X					
Toxicités	X		X	X	X	X
Evaluation esthétique/ Photographies	X				X	X(b)
Test de grossesse	X(i)					
EXAMENS PARACLINIQUES						
Mammographie / classification ACR	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)	X(g)	X(g)
Echantillons sanguins	X(g)			X(g)	X(g)	X(g)
QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE						
EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23 (d)	X				X	X(d)
EuroQoL-EQ-5D-3L	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 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) doivent être prises lors de la visite de randomisation, aux années 1, 4, 7 et 10 après la chirurgie.</p> <p>c. La mammographie et l'échographie mammaire seront bilatérales au début et dans le suivi. Au cours du suivi, une mammographie et une échographie mammaire sont requises chaque année, conformément aux normes de soins.</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 peut être effectuée une semaine avant la fin de la radiothérapie jusqu'à un mois après la fin de la radiothérapie.</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>			