

## Protocole L-UTECIN – Synopsis de protocole grand public

<b>Sponsor : UNICANCER</b>
<b>Version (numéro et date) : 1.0 du 26-Mar-2024</b>
<b>Titre de l'essai clinique:</b> Intérêt de la chimiothérapie post-opératoire chez des patientes atteintes d'un léiomyosarcome utérin localisé et suspecté d'avoir un haut risque de récurrence sur la base d'un test biologique réalisé sur la tumeur
<b>Numéro UE de l'essai : 2023-506350-21-00</b>

### 1. Rationnel de l'essai

Les léiomyosarcomes (LMS) sont des cancers rares des tissus mous, parmi lesquels on trouve les LMS qui se développent dans l'utérus (LMS-ut). Même si la majorité des patientes présentent un LMS limité à l'utérus et opérable au moment du diagnostic, le risque de réapparition du cancer existe pour 4 patientes sur cinq dans les 3 ans.

La prise en charge standard du LMS-ut est la chirurgie (hystérectomie totale : l'utérus et le col de l'utérus sont retirés) suivie d'une surveillance régulière. Le traitement par une chimiothérapie préventive après la chirurgie pour éviter une rechute n'est pas proposée de manière standard, faute de preuve solide de son utilité. En revanche, la chimiothérapie a déjà montré un intérêt pour les patientes avec un LMS-ut métastatique, c'est-à-dire qui s'est propagé à d'autres organes.

Il est difficile d'identifier les patientes qui vont récidiver précocement une fois le cancer opéré. Cette identification est pourtant primordiale pour une prise en charge adaptée. Un nouveau test biologique, appelé CINSARC, permet à présent de distinguer les patientes présentant une maladie à haut risque des patientes à faible risque de récurrence.

Le but de l'étude L-UteCIN est dans un premier temps de déterminer le niveau de risque de chaque patiente en effectuant le test CINSARC sur la tumeur opérée, puis de proposer une chimiothérapie postopératoire et préventive aux patientes identifiées comme ayant un haut risque de récurrence.

### 2. Objectifs

**L'objectif principal** est de démontrer que l'ajout de 4 cycles de chimiothérapie postopératoire par rapport à une simple surveillance diminue le taux de récurrence du cancer chez les patientes ayant un LMS-ut localisé et considéré à haut risque selon le test CINSARC.

**Les objectifs secondaires** qui seront évalués sont : la survie globale de la population des patientes entrées dans l'étude, le délai jusqu'à l'apparition éventuelle de métastases, le profil de sécurité et la tolérance des patientes à la chimiothérapie, la qualité de vie par le biais de questionnaires complétées par les patientes, la consolidation du test CINSARC dans sa capacité à identifier correctement les niveaux de risque.

### 3. Critère d'évaluation principal de l'essai

Pour évaluer l'objectif principal de l'étude, on calculera, pour l'ensemble des patientes avec un haut risque de rechute, le temps écoulé entre la date assignation aléatoire du traitement et la date de la première récurrence de la maladie ou le décès, si l'un de ces 2 événements devait survenir.

#### 4. Schéma de l'essai

L'étude comporte 2 phases : 1/ Le dépistage : on identifie le niveau d'agressivité de la tumeur opérée pour chaque participante, soit le niveau de risque de rechute grâce au test CINSARC. Les patientes à haut risque passeront à la 2<sup>ème</sup> phase, tandis que les patientes de bas risque poursuivront une surveillance standard dans l'étude. 2/ Une phase thérapeutique, pour les patientes à haut-risque, visant à comparer 2 groupes : A/ le groupe sans chimiothérapie suivi pendant 5 ans par consultations médicales régulières ou B/ le groupe avec chimiothérapie puis suivi comme le groupe A. Les patientes seront réparties de façon aléatoire et équilibrée dans 2 groupes par tirage au sort.

#### 5. Population de l'essai

Cette recherche concerne des patientes de 18 à 76 ans, nouvellement diagnostiquées pour un LMS-ut localisé, ayant subi une chirurgie totale de la tumeur. Toutefois, la recherche prévoit des critères additionnels qui permettent de préciser le profil des patientes éligibles à l'étude.

#### 6. Interventions

Après la signature du consentement, les caractéristiques de la tumeur opérée seront analysées par le biais du test CINSARC afin de prédire le risque de récurrence.

En cas de risque élevé de récurrence, les patients signeront un second consentement et se verront attribuer par tirage au sort (randomisation) soit 4 cycles de chimiothérapie par doxorubicine + trabectedine, soit la surveillance médicale standard sans chimiothérapie.

La chimiothérapie sera administrée toutes les 3 semaines pendant 3 mois, dans le cadre hospitalier où l'équipe médicale procèdera à des examens médicaux et des analyses biologiques afin d'évaluer l'état général de la patiente ainsi que la tolérance aux traitements. Les patientes seront ensuite suivies selon les modalités standards jusqu'à 5 ans après leur randomisation dans l'étude.

L'autre moitié des patientes présentant de haut risque affectées dans le groupe sous surveillance, ainsi que les patientes de bas risque de récurrence bénéficieront du suivi standard de la maladie.

Pour toutes les patientes, le suivi standard consiste en des visites à l'hôpital pour l'évaluation clinique et radiologique par scanner ou IRM tous les 4 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pour 2 années supplémentaires.

#### 7. Aspects éthiques relatifs aux essais cliniques, notamment le bénéfice escompté pour le/la patient(e) ou le groupe de patients représenté par les patients de l'essai ainsi que la nature et l'étendue des contraintes et des risques

Bien qu'aucune efficacité ne peut être garantie, les médecins espèrent que la chimiothérapie pourra éviter ou retarder la récurrence chez les patientes à haut-risque de rechute, et donc leur être bénéfique malgré les contraintes et désagréments liés au traitement. Les principales contraintes sont en lien avec l'administration de la chimiothérapie qui requiert un déplacement à l'hôpital toutes les 3 semaines pendant 3 mois. Les désagréments sont essentiellement liés à l'apparition des effets secondaires, principalement hématologiques ou digestifs, bien que certains puissent être prévenus ou atténués grâce à des traitements de supports.

Pour les patientes à haut risque du groupe sans chimiothérapie, ou pour les patientes à bas risque de rechute, le bénéfice escompté est faible puisque les modalités de surveillance restent les mêmes que dans la pratique courante. L'inconfort lié à la participation est de ce fait limité. Toutefois, leur participation contribue à valider la stratégie de dépistage par le test CINSARC, et les médecins espèrent que le test s'avérera utile dans l'avenir pour mieux adapter la prise en charge des patientes avec un LMS-ut localisé et opéré.