

## SYNOPSIS

Titre	<p align="center"><b>ETUDE- PRODIGE 101 - GRECCAR 20 - EVAREC</b>  <b>Implémentation d'un programme d'évaluation de la réponse tumorale</b>  <b>Intégrant la décision médicale partagée dans la stratégie de</b>  <b>préservation d'organe des patients avec cancer du rectum.</b></p>
Promoteur	CHU DIJON
Gestion opérationnelle	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) et Bordeaux colorectal Institute (BCI)
Schéma	Essai clinique national de phase III, randomisé en ouvert, multicentrique, comparant le programme de surveillance de la réponse tumorale avec prise de décision partagée, par rapport à l'évaluation standard de la réponse tumorale dans les stratégies de préservation d'organe dans le cancer du rectum
Objectifs de l'étude	<p><b>Objectif principal :</b>  Évaluer l'efficacité du « Programme de surveillance de la réponse tumorale dans le cancer du rectum avec prise de décision médicale partagée avec les patients » par rapport à une « Évaluation standard de la réponse tumorale dans le cancer du rectum sans prise de décision médicale partagée avec les patients » sur le taux de préservation d'organe dans le cancer du rectum.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b>  Comparer le « Programme de surveillance de la réponse tumorale dans le cancer du rectum avec prise de décision médicale partagée avec les patients » par rapport à « L'Évaluation standard de la réponse tumorale dans le cancer du rectum sans prise de décision médicale partagée avec les patients » en fonction des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Compliance des patients au programme de surveillance de la réponse tumorale</li> <li>❖ Survie sans maladie et survie globale à 3 ans</li> <li>❖ Survie sans récurrence locale à 3 ans</li> <li>❖ Survie sans repousse locale à 3 ans</li> <li>❖ Survie sans exérèse totale du mésorectum (TME) à 3 ans</li> <li>❖ Morbidité et mortalité chirurgicale</li> <li>❖ PROMS : Mesures des résultats rapportés par les patients ; Qualité de vie (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-CR29 et EORTC QLQ-C30)</li> <li>❖ Échelle de la fonction anorectale (Questionnaires LARS et WEXNER)</li> <li>❖ Échelle de fonction urinaire (Questionnaire USP)</li> <li>❖ Échelle de la fonction sexuelle (Questionnaires FSFI et IIEF 5)</li> <li>❖ Proportion et temps de retour au travail chez les travailleurs actifs</li> </ul> <p><b>Objectif de l'étude ancillaire :</b>  ❖ Évaluer les techniques modernes de diagnostic endoscopique dans l'évaluation de la réponse tumorale</p> <p><b>Objectif exploratoire :</b>  ❖ Mesurer l'impact de la décision médicale partagée sur la préservation d'organe (échelles de conflit et de regret décisionnel)</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient âgé de 18 à 80 ans</li> <li>• Adénocarcinome lieberkuhnien prouvé histologiquement ;</li> <li>• Patient qui a ou qui doit recevoir un traitement néoadjuvant (4 à 6 cures de Chimiothérapie (m)FOLFIRINOX + Radio chimiothérapie CAP 50 ou Radio chimiothérapie CAP 50 seule) ;</li> <li>• <b>AVANT</b> tout traitement néoadjuvant : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tumeur classée cT2T3</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ cN0-cN1 (<math>\leq 3</math> ganglions lymphatiques positifs * ou taille <math>\leq 8</math> mm) * <i>ganglion positif = taille d'un ganglion &gt; 5 mm de petit axe et/ou aspect morphologiquement suspect (A l'IRM)</i></li> <li>○ Pas de métastase à distance (M0)</li> <li>○ Taille de la tumeur <math>\leq 4</math> cm, (A l'IRM)</li> <li>○ <math>\leq 8</math> cm de la marge anale (A l'IRM)</li> <li>○ Absence d'envahissement du canal anal et/ou des sphincters (interne et externe) (A l'IRM)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient opérable ;</li> <li>• Pas de métastase à distance après traitement néoadjuvant</li> <li>• Capacité de compliance avec le protocole et les rendez-vous de suivis (consultations d'évaluation répétées et suivis rapprochés en cas de randomisation dans le Groupe Expérimental) ;</li> <li>• Contraception efficace pour les patients en âge de procréer : les patients de sexe masculin et les femmes non ménopausées doivent accepter d'utiliser deux méthodes de contraception validées médicalement (une pour le patient et l'autre pour le partenaire) pendant toute la durée de l'étude ;</li> <li>• Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ;</li> <li>• Signature du consentement libre et éclairé par le patient.</li> </ul>
<p><b>Critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient avec antécédents de chimiothérapie ou d'irradiation pelvienne (en dehors du traitement néoadjuvant)</li> <li>• Contre-indication à l'IRM pelvienne</li> <li>• Patient qui a ou doit recevoir une chimiothérapie de consolidation</li> <li>• Patients avec un statut MSI et sous immunothérapie</li> <li>• Autre cancer concomitant ou antécédents de cancer dans les 5 ans, à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde ou tout autre carcinome in situ, considéré comme guéri</li> <li>• Femme enceinte, susceptible de l'être, ou en cours d'allaitement ;</li> <li>• Personne sous tutelle, sous curatelle, et sauvegarde de justice ou personne privée de liberté</li> <li>• Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques</li> </ul>
<p><b>Traitement de l'étude</b></p>	<p>Une fois <b>tous les critères d'éligibilité vérifiés</b>, les patients seront randomisés en deux groupes :</p> <p><i>Le patient peut être <b>randomisé</b> quel que soit le TRG post-traitement néoadjuvant.</i></p> <p><b>- BRAS A (bras expérimental) : Programme de surveillance de la réponse tumorale avec prise de décision médicale partagée</b></p> <p>Évaluation de la réponse tumorale à 8, 16 et 24 semaines après le traitement néoadjuvant. En fonction de la réponse tumorale, il sera possible de proposer plusieurs prises en charge au patient qui sera impliqué dans la décision médicale finale.</p> <p><b>- BRAS B (bras contrôle) : Evaluation standard de la réponse tumorale</b></p> <p>Évaluation de la réponse tumorale à 8 semaines après le traitement néoadjuvant. Selon les recommandations nationales, le médecin tient compte des résultats oncologiques et cliniques pour décider de la prise en charge, avec explications et consentement du patient. Il n'y a pas de processus de décision médicale partagée avec le patient.</p> <p><b>Suivi : Pour les deux groupes</b>, il sera effectué tous les 3 mois pendant 2 ans, et tous les 6 mois la 3<sup>ème</sup> année. Le premier suivi aura lieu à 6 mois (+/-15 jours) de la fin des rayons sauf pour les patients ayant complété les 3 étapes du bras A (pour lesquels le premier suivi aura lieu à 9 mois après la fin des rayons).</p>

<b>Randomisation</b>	<p>La randomisation sera effectuée via un e-CRF (formulaire de rapport de cas électronique (eCRF : RAMDAM). La randomisation se fera en utilisant la méthode par minimisation, selon le ratio (1 :1) et <u>stratifié selon le traitement néoadjuvant (CT+RTCT vs RTCT seule).</u></p> <p>Stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre</li> <li>- CT+RTCT versus RTCT seule</li> </ul>
<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>La proportion de préservation d'organe est estimée à 60 % avec le traitement standard à 2 ans. Nous supposons que la nouvelle stratégie augmentera cette proportion à 80 %.</p> <p>Selon une erreur bilatérale de type 1 de 5 %, une puissance de 90 % et un test Z (chi<sup>2</sup>) avec variance non groupée, 106 patients par bras sont nécessaires. En prenant en compte 10 % de perdus de vue et 15 % d'écarts de stratégie, le nombre de patients nécessaires est de 135 patients par bras.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les analyses seront effectuées selon le principe de l'intention de traiter. Toutes les statistiques seront effectuées par bras (selon le mode de prise en charge attribué). Pour les caractéristiques de Baseline, les statistiques seront effectuées sur l'ensemble de la population.</p> <p>La description des toxicités et des autres variables de Baseline sera effectuée à l'aide des statistiques habituelles. Pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et étendue et pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages.</p> <p>Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et le groupe expérimental sera comparé au groupe témoin à l'aide du test du log-Rank. Les rapports de risque seront calculés à l'aide de modèles de Cox (non ajustés ou ajustés sur les variables de stratification).</p> <p>Les comparaisons entre les 2 bras pourront être effectuées à l'aide du test t de Student, ou de Wilcoxon (en fonction de la distribution des variables quantitatives) ou du Chi<sup>2</sup> ou du test exact de Fischer pour les variables qualitatives.</p> <p>Les patients seront suivis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude.</p> <p>Évaluation du critère d'évaluation principal :</p> <p>Le groupe expérimental sera comparé au groupe témoin à l'aide du test du Chi<sup>2</sup>.</p> <p>Pour les analyses de survie, si l'hypothèse de non-proportionnalité n'est pas vérifiée, des méthodes de temps de survie moyen restreint (RMST) peuvent être appliquées. Le RMST est le temps de survie attendu sur un horizon temporel spécifique et constitue une mesure alternative pour résumer le profil de survie.</p> <p>De même, des tests alternatifs pour tenir compte de la non-validité de la RH ont été proposés dans la littérature et peuvent être appliqués (par exemple, le test de Qiu et Shen).</p> <p>La durée médiane de suivi est calculée à l'aide de la méthode inverse de Kaplan-Meier (Shemper, 1996).</p>
<b>Etudes ancillaires</b>	<p>Une étude ancillaire, menée sous la direction du Pr Jérémie Jacques, tentera d'évaluer l'apport potentiel des techniques modernes de diagnostic endoscopique optique dans l'évaluation de la réponse tumorale à 6, 12, 18 et 24 mois du suivi des patients en surveillance rapprochée (W&amp;W) dans le groupe expérimental.</p> <p>Les progrès technologiques dans l'imagerie des endoscopes modernes permettent de prédire l'histologie des lésions colorectales naïves avec une grande précision. Dans la pratique quotidienne, les médecins formés sont capables avec des endoscopes modernes équipés d'outils de haute définition et de chromo endoscopie de différencier l'adénome (dysplasie de bas grade ou de haut grade), le cancer à faible risque (cancer intra-muqueux ou sous-muqueux superficiel) et le cancer à haut risque (cancer sous-</p>

	<p>muqueux profond) ou le cancer plus profond (T2/T3)) en analysant rigoureusement le schéma vasculaire et muqueux.</p> <p>L'utilisation de cette stratégie de diagnostic optique aux lésions ayant reçu un traitement néoadjuvant pourrait aider à sélectionner au mieux les patients qui pourraient ainsi bénéficier d'une stratégie de surveillance et d'attente ou d'une thérapie d'exérèse locale.</p> <p>Des photos et vidéos en lumière blanche, et une chromo endoscopie (BLI, NBI ou iSCAN OE) seront réalisées à chaque étape du groupe expérimental et lors de l'unique évaluation du groupe témoin par un endoscopiste formé au diagnostic optique.</p> <p>À la fin de l'étude, toutes les images/films seront examinés par un panel d'endoscopistes experts en diagnostic optique. Une comparaison des motifs vasculaires et glandulaires de la lésion ou de la cicatrice entre les patients à réponse complète et ceux à réponse incomplète sera effectuée pour tenter d'identifier les facteurs associés à une réponse complète après traitement néoadjuvant.</p> <p>A la fin du suivi, dans le bras expérimental, dans le groupe Watch &amp; Wait, une comparaison des motifs vasculaires et glandulaires de la cicatrice sera faite à M6, M12, M18, M24 d'évaluation pour les patients avec récurrence et ceux sans récurrence pour tenter d'identifier les facteurs de risque de récurrence après réponse complète.</p> <p><b>5 centres</b> participeront à cette étude complémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHU de Lyon (Hôpital Edouard Herriot - HCL)</b> : Pr Mathieu PIOCHE (endoscopiste) et Pr Eddy COTTE (chirurgien)</li> <li>• <b>CHU de Limoges</b> : Pr Jérémie JACQUES (endoscopiste) et Pr Nikki CHRISTOU (chirurgien)</li> <li>• <b>CHU de Dijon</b> : Dr Thibaud DEGAND (endoscopiste) et Dr David ORRY (chirurgien)</li> <li>• <b>CHU de Nancy</b> : Dr Marion SCHAEFER (endoscopiste) et Dr Adeline GERMAIN (chirurgien)</li> <li>• <b>Clinique Tivoli-Ducos-Bordeaux</b> : Dr Martin DAHAN (endoscopiste) et Pr Quentin DENOST (chirurgien)</li> </ul>
<b>Nombre de patients</b>	270 patients
<b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b>	<p>Rythme des inclusions théoriques : 7-8 patients/mois  Nombre de centres : 17 centres actifs  Début théorique des inclusions : septembre 2024  Fin théorique des inclusions : Juin 2027 (36 mois d'inclusion)  Fin d'étude (analyse du critère principal et secondaire) : Décembre 2030 (40 mois de suivi)</p>