

RESUME COHORTE COLOMIN 2

PROMOTEUR	FFCD
COORDONNATEUR	Pr David TOUGERON, CHU de POITIERS
TITRE	COHORTE NATIONALE DE CANCERS COLORECTAUX AVEC INSTABILITE MICROSATELLITAIRE COLOMIN 2
PATHOLOGIE	Cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire (CCR MSI métastatique et non métastatique)
RATIONNEL	<p>Les 3 principales voies de la carcinogenèse colorectale sont l'instabilité chromosomique, l'instabilité microsatellitaire (MSI) (15% des CCR) et l'hyperméthylation des îlots CpG ou phénotype CIMP (CpG island methylator phenotype). Les CCR MSI sont associés à un meilleur pronostic après chirurgie curative que les CCR sans instabilité microsatellitaire (MSS). En revanche, les CCR MSI ne semblent pas bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU contrairement aux patients avec un CCR MSS. Néanmoins, le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX semble conservé. L'identification de marqueurs pronostiques dans ce sous-groupe de patients est donc indispensable pour décider d'une chimiothérapie adjuvante dont l'efficacité reste actuellement débattue dans les CCR MSI.</p> <p>A ce jour, il n'existe que très peu de données concernant les CCR MSI métastatiques. Les formes métastatiques sont rares (environ 5% des CCR métastatiques), mais seraient associées à une chimiorésistance et à un mauvais pronostic. Néanmoins, les données ne sont que très parcellaires et il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation des chimiothérapies modernes et des thérapies ciblées dans les CCR MSI métastatiques. Ainsi, il est important de caractériser la chimiosensibilité des formes métastatiques.</p> <p>Les facteurs prédictifs cliniques de récurrence après chirurgie curative d'un CCR sont connus mais n'ont été étudiés dans les CCR MSI que rétrospectivement. De même de nombreux facteurs moléculaires et immunohistochimiques, pronostiques ou prédictifs de la réponse à la chimiothérapie adjuvante, ont été récemment identifiés dans les CCR (mutations de KRAS, BRAF, TP53, PI3KCA, phénotype CIMP, SMAD4, réponse immune...). Ces marqueurs ont été pour la plupart étudiés dans l'ensemble des CCR, mais pas spécifiquement dans le sous-groupe des CCR MSI. Toutes ces biomarqueurs pronostiques et/ou prédictifs nécessitent d'être mieux caractérisées dans une large cohorte de CCR MSI.</p>

OBJECTIFS	<p>Objectif principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - identification des facteurs pronostiques cliniques, immunohistochimiques et moléculaires chez les patients avec un CCR MSI sur le temps jusqu'à la récurrence (TTR) (stade I, II et III) - identification des facteurs pronostiques cliniques, immunohistochimiques et moléculaires chez les patients avec un CCR MSI sur la survie sans progression (SSP) (stade IV) <p>Objectifs secondaires</p> <p>a) identification des facteurs pronostiques cliniques, immunohistochimiques et moléculaires chez les patients avec un CCR MSI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur la survie globale (SG) (stade I, II, III, IV) - sur la survie sans récurrence (SSR) (stade I, II et III) - sur la meilleure réponse au traitement pour chaque ligne de traitement, selon les critères RECIST 1.1 (stade IV) <p>b) analyse de la chimiosensibilité:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en situation adjuvante (stade I, II et III) (TTR en fonction du traitement: chirurgie seule ou associée à une chimiothérapie par fluoropyrimidine +/- oxaliplatine) - en situation métastatique (stade IV) (SSP en fonction du traitement: fluoropyrimidine seule ou associée à l'irinotécan ou oxaliplatine +/- thérapie ciblée par anti-VEGF ou anti-EGFR)
SCHEMA D'ETUDE ET SUIVI DES PATIENTS	<p>Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et multicentrique. Les données seront collectées dans un eCRF et les patients suivis pendant au moins 3 ans.</p>
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient atteint d'un cancer colorectal MSI défini soit en biologie moléculaire (plus de 30% des microsatellites testés instables) soit en immunohistochimie (perte d'expression d'au moins une protéine MMR : MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) - Cancer colorectal histologiquement prouvé, diagnostiqué à partir du 1^{er} janvier de la date de lancement de la cohorte - Stade I, II, III (non métastatique) ou IV (métastatique)
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer colorectal MSS - Contre-indication due à des raisons psychologiques, sociales, ou géographiques pouvant entraver le suivi du patient - Opposition du patient à l'enregistrement dans la cohorte - Stade 0 (Tumeur <i>in situ</i>, N0, M0)
NOMBRE D'ENREGISTREMENT	<p>500 CCR MSI non métastatiques 50 CCR MSI métastatiques</p>
STATISTIQUES ET TRAITEMENT DES DONNEES	<p>Critères de jugement</p> <p>Critère principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les patients de stade I, II et III: TTR - pour les patients de stade IV: SSP <p>Critères secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> - survie globale (SG) - survie sans récurrence (SSR) - meilleure réponse au traitement définie selon les critères RECIST v1.1 pour les patients de stade IV

	<p>Analyses statistiques et nombre de sujets nécessaires</p> <p>La durée de suivi des patients sera de 3 ans minimum pour permettre une évaluation correcte de la SSR pour les formes non métastatiques (SSR estimée de 80% à 3 ans) et de la SG pour les formes métastatiques (SG estimée à 16 mois).</p> <p>Une durée d'inclusion de 3 ans devrait permettre un recrutement minimum de 500 CCR MSI non métastatiques (stade I, II et III) et de 50 CCR MSI métastatiques (stade IV).</p> <p>Les facteurs pronostiques seront étudiés en analyse univariée par le test du Log rank et en analyse multivariée par un modèle de Cox.</p>
CALENDRIER PREVISIONNEL	<p>Début des enregistrements : décembre 2015</p> <p>Durée des inclusions : 3 ans</p> <p>Durée de suivi : 3 ans</p> <p>Durée totale de la cohorte : 6 ans</p>

S