

<b>PROMOTEUR</b>	Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>COORDINATEURS</b>	Pr Rosine GUIMBAUD
<b>CO-COORDONNATEUR</b>	Pr Janick SELVES
<b>TITRE</b>	<b>POLE : Cohorte nationale prospective multicentrique des tumeurs avec mutation somatique de PoLE</b>
<b>JUSTIFICATION</b>	<p>Les gènes <i>POLE</i> et <i>POLD1</i> codent pour les ADN polymerases <math>\epsilon</math> et <math>\delta</math> qui jouent un rôle clé dans la fidélité de réplication de l'ADN via leurs activités de relecture et d'exonucléase de l'ADN en 3'-5' (fonction dite de « proofreading »). Les mutations constitutionnelles des gènes <i>POLE</i> et <i>POLD1</i> ont été rapportées pour la première fois en 2013 dans des familles atteintes de cancers colorectaux et/ou de polypes coliques adénomateux multiples. Ces mutations sont toutes situées dans le domaine exonucléase de ces gènes.</p> <p>Les tumeurs de patients porteurs de mutations constitutionnelles des gènes <i>POLE</i> et <i>POLD1</i> présentent un phénotype tumoral hypermuté associé à un bon pronostic lorsque les tumeurs sont localisées. En situation métastatique, ces tumeurs avec une charge mutationnelle très élevée (dépassant souvent 100 mutations/Mb) sont d'excellentes candidates à l'immunothérapie notamment par anti PD-1/PD-L1.</p> <p>Sur le plan somatique, des mutations du domaine de relecture de <i>PoLE</i>, identifiées comme impactant sur la fonctionnalité de la protéine, sont retrouvées dans 7 à 12% des cancers de l'endomètre, dans 1-2% des cas de cancer colorectaux et occasionnellement dans les tumeurs du sein, de l'estomac, du pancréas et du cerveau, où ils définissent un sous-groupe de tumeurs distinct, ultra-mutées. Il est donc probable que les tumeurs avec mutation <i>POLE</i> aient des caractéristiques spécifiques.</p> <p><b>Néanmoins, on ne dispose que de peu de données sur les caractéristiques cliniques et biologiques de ces tumeurs avec mutation <u>somatique</u> de <i>POLE</i> ainsi que sur leur profil évolutif et leur réponse au traitement.</b></p>
<b>OBJECTIFS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Objectif principal : Identifier et décrire les caractéristiques clinico-biologiques et moléculaires des tumeurs avec mutation somatique de <i>PoLE/POLD1</i> identifiées par les plateformes de biologie moléculaire <u>tout stade et primitif confondu</u> :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recueil et description des données cliniques et histo-pathologiques des tumeurs avec mutation <i>PoLE/POLD1</i></li> <li>○ Caractérisations moléculaires des mutations <i>PoLE/POLD1</i> identifiées et du profil mutationnel associé à ces mutations</li> <li>○ Analyse de la survie globale et de la réponse aux traitements (chimiothérapies, immunothérapies...)</li> </ul> </li> <li>• <b>Objectifs secondaires :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etablissement d'une base de données des variants somatiques <i>PoLE</i></li> <li>○ Etablissement d'une bibliothèque de tumeurs mutées <i>PoLE</i></li> <li>○ Mise à disposition de la cohorte pour travaux de recherche translationnelle après validation auprès du comité de pilotage</li> </ul> </li> </ul>
<b>SCHEMA DE L'ETUDE</b>	<b>Cohorte nationale observationnelle prospective et multicentrique</b>
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient atteint d'une tumeur histologiquement prouvée présentant une mutation <i>PoLE</i> ou <i>POLD1</i> identifiée par analyse de biologie moléculaire, réalisée dans la cadre de la pratique clinique sanitaire auprès des plateformes qui ont mis cette recherche en place.</li> <li>• <b>Toute tumeur présentant un variant du domaine exonucléase de <i>PoLE</i> (exons 9 à 14) classé pathogène par le groupe de travail du projet</b>, incluant : les 4 hotspots de</li> </ul>

	<p>mutations décrits (codons 286(P286R/H/L), 411 (V411L ), 459 ( S459F) , 424 (L424/V/I), (2). L'inclusion de tous les autres variants de ce domaine exonucléase, ne pourra se faire qu'après validation du groupe de travail du projet .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Toute tumeur présentant un variant du domaine exonucléase de Pold1 (exons 8-12), classé pathogène par le groupe de travail du projet, incluant : C319Y(10).</b> L'inclusion des autres variants du domaine exonucléase, ne pourra se faire qu'après validation du groupe de travail du projet.</li> <li>• Diagnostic posé à partir de la date de lancement de la cohorte et dans l'année précédente</li> <li>• Age <math>\geq</math> 18 ans</li> </ul>
<b>CRITERES D'EXCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur sans mutation PoIE ou POLD1</li> <li>• Tumeur avec mutation POLE identifié dans le cadre de travaux de recherche rétrospectifs</li> <li>• Opposition du patient à l'enregistrement de ses données dans la cohorte</li> </ul>
<b>PROCEDURES DE LA RECHERCHE</b>	<p>L'identification des patients à inclure se fera directement à partir des plateformes de génotypage des tumeurs. En effet elles seront la source directe de l'identification de toutes mutations PoIE.</p> <p>Les plateformes informeront la cellule de coordination du projet des nouveaux cas de cancers mutés PoIE ainsi que l'investigateur référent, conjointement ils seront en charge de la saisie des données.</p> <p>Les données de diagnostic et de suivi de chaque patient seront collectées de façon prospective.</p>
<b>TAILLE DE L'ETUDE</b>	<p>Une durée d'inclusion de 3 ans devrait permettre un recrutement minimum de 100 tumeurs PoIE mutées. Le nombre de patients attendus n'est pas limité durant la durée des inclusions.</p>
<b>DUREE DE LA RECHERCHE</b>	<p>Durée des inclusions : 36 mois  Duré de participation : 36 mois  Durée totale de la recherche : 6 ans</p>