

## English SYNOPSIS

EudraCT number	2016-002209-20
Version and date	V4.0 15/02/2021
Title	French prospective randomised double blind study, on aspirin <i>versus</i> placebo in resected colon cancer with PI3K mutation stage III or II high risk (PRODIGE 50- ASPIK French)
Principal Investigator Coordinating investigator	P Michel, CHU Rouen ( <a href="mailto:pierre.michel@chu-rouen.fr">pierre.michel@chu-rouen.fr</a> )
Co coordinators	UNICANCER: Dr V. BOIGE ( <a href="mailto:valerie.boige@gustaveroussy.fr">valerie.boige@gustaveroussy.fr</a> ) GERCOR: Pr T. ANDRE ( <a href="mailto:Thierry.Andre@sat.aphp.fr">Thierry.Andre@sat.aphp.fr</a> )
Sponsor	Rouen University Hospital, France
Cooperative Group	FFCD, UNICANCER, GERCOR (PRODIGE)
Redaction committee	<a href="mailto:thomas.aparicio@avc.aphp.fr">thomas.aparicio@avc.aphp.fr</a> , <a href="mailto:jean-baptiste.bachet@apr.aphp.fr">jean-baptiste.bachet@apr.aphp.fr</a> , <a href="mailto:laetitia.dahan@ap-hm.fr">laetitia.dahan@ap-hm.fr</a> , <a href="mailto:guimbaud.r@chu-toulouse.fr">guimbaud.r@chu-toulouse.fr</a> , <a href="mailto:come.lepage@u-bourgogne.fr">come.lepage@u-bourgogne.fr</a> , <a href="mailto:Sylvain.manfredi@chu-dijon.fr">Sylvain.manfredi@chu-dijon.fr</a> , <a href="mailto:david.tougeron@chu-poitiers.fr">david.tougeron@chu-poitiers.fr</a> , <a href="mailto:julien.taieb@egp.aphp.fr">julien.taieb@egp.aphp.fr</a> , <a href="mailto:Karine.le-malicot@u-bourgogne.fr">Karine.le-malicot@u-bourgogne.fr</a> , <a href="mailto:selves.j@chu-toulouse.fr">selves.j@chu-toulouse.fr</a> , <a href="mailto:frederic.difiore@chu-rouen.fr">frederic.difiore@chu-rouen.fr</a>
Legal process	Design of the study registered at the National Institute of industrial property (INPI): number 533492 16 03 15
Rational	Four retrospective studies were recently published on efficacy of aspirin in patients with surgically resected colon cancer. Two of these studies strongly suggested that aspirin used in low doses (100 mg/d) after surgical resection of colorectal cancer with PI3K mutation could act as a targeted therapy with a major protective effect on the risk of recurrence (N Engl J Med 2012; 367: 1596-1506, J Clin Oncol 2013; 31: 4297-305). The other two studies did not confirm the benefit of aspirin in this situation (JAMA Intern Med 2014; 174: 732-9, Acta Oncol 2015; 54:487-92). These four retrospective studies provide an insufficient level of evidence to demonstrate the benefit of low-dose aspirin as adjuvant to surgery for colorectal cancer. The meta-analysis by Li and al. reviewed three major recent studies and suggested the beneficial effect of post-diagnosis aspirin with a risk of death decreased by 16%, HR = 0.84; 95% CI 0.75 to 0.94). In aspirin consumers with PI3K mutation tumour, HR was estimated at 0.58 (95% CI 0.37 to 0.90) a 42% decrease in risk of death. Similarly for tumours with high expression of PTGS2 the HR was 0.65 (95% CI 0.50-0.85). Aspirin use was not significantly associated with a decreased risk of death in the absence of PI3K mutation or low expression of PTGS2 (Gut 2015; 64: 1419-25). <b>Therefore, it is necessary as recommended in the conclusion of these studies and meta-analyses to perform a randomised prospective study to validate these data</b> (Clin Cancer Res 2014; 20: 1087-1094).
Main objective	To test the effectiveness of aspirin on the disease-free survival at 3 years after curative surgery for colon adenocarcinoma with PI3K mutation
Secondary objectives	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall survival at 5 years</li> <li>- Disease-free survival at 5 years (to test hypothesis of suspensive effect of aspirin on recurrence risk).</li> <li>- Adverse events grade 3 and 4 according to NCI-CTC version 4.0 (Appendix 5):</li> <li>- Compliance: Collecting the users containers at each visit. The number of remaining tablets will be documented)</li> <li>- Subgroups analyses regarding mutations (KRAS and BRAF) for DFS and OS</li> </ul>
Design	Double blind prospective randomized phase III Screening in 3 steps:

	<p>1/ Patient recently (&lt;60 days) treated by surgical resection of colonic adenocarcinoma stage III or II high risk and no aspirin use ( ) before surgical resection of the tumour</p> <p>2/ With specific written consent :Search for mutation in exon 9 or 20 of PI3K (in addition to RAS, BRAF and MMR status)</p> <p>3/ Inclusion procedure (information, written consent)</p> <p>Randomisation will be done according to ratio 1:1 aspirin 100 mg/day versus placebo. Start of treatment before day 90 after the resection</p> <p>Treatment duration by aspirin or placebo: 3 years</p> <p>After surgical resection: The decision for postoperative chemotherapy will be made during multidisciplinary meeting according to French guidelines. Intake of aspirin or placebo is independent of the chemotherapy strategy.</p>
<p>Inclusion criteria</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥ 18 years</li> <li>- <b>Colonic adenocarcinoma stage III (N+,M0)</b></li> <li>- <b>Colonic adenocarcinoma stage II high risk MSS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. <b>T4bN0 or T4a tumour penetrating the surface of the visceral peritoneum;</b></li> <li>b. <b>T3N0 with less than 12 nodes evaluated;</b></li> <li>c. <b>T3N0 with at least 12 nodes evaluated but at least two of the following criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. <b>lymphatic involvement,</b></li> <li>ii. <b>perineural invasion,</b></li> <li>iii. <b>venous invasion</b></li> </ul> </li> <li>d. <b>T3N0 with at least 12 nodes evaluated but at least one of the following criteria :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. <b>diagnosis of bowel obstruction or perforation;</b></li> <li>ii. <b>poor differentiated tumour.</b></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- PI3K mutation, exon 9 or 20 (tumour)</li> <li>- Status RAS known</li> <li>- Resection R0</li> <li>- WHO performance status 0-2</li> <li>- Chest and abdominal CT scan ≤ 12 weeks</li> <li>- Written consent signed</li> </ul>
<p>Exclusion criteria</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticoagulant and/or Antiaggregating treatment including clopidogrel</li> <li>- Regular aspirin use (&gt; 3 doses per week during more than 3 months the last year)</li> <li>- Follow-up of the patient not feasible for psychological, social or geographic reasons</li> <li>- Contraindication to Aspirin : Allergy to aspirin, Active or antecedent peptic ulcer</li> <li>- Severe renal or hepatic insufficiency</li> <li>- Pregnancy or nursing ongoing</li> <li>- Rectal cancer</li> <li>- Hereditary forms (i.e. lynch syndrome patients)</li> <li>- History of asthma induced by the administration of salicylate or close to active substances, including non-steroidal anti-inflammatory drugs</li> <li>- Constitutional or acquired haemorrhagic disease include gastrointestinal bleeding, history of haemorrhagic and thrombotic stroke</li> <li>- Uncontrolled heart failure</li> </ul>
<p>Randomisation/ Stratification</p>	<p>Randomization will be performed on a ratio 1:1 according to the minimization technique and with the following stratification factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre</li> <li>- Stage II versus III</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutation RAS presence versus absence</li> <li>- Chemotherapy: oxaliplatin (FOLFOX-XELOX versus no oxaliplatin (5FU alone or absence of chemotherapy)</li> </ul>
Primary endpoint	Disease- free survival at 3 years defined as the time from date of randomisation to date of first local or distant recurrence or second colorectal cancer or death from any cause, whichever occurred first
Secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disease-free survival at 5 years</li> <li>- Overall survival at 5 years</li> <li>- Compliance to aspirin (comptability of containers)</li> <li>- Severe bleeding grade 3-4 events and hospitalization according to NCI-CTC grading 4.0</li> <li>- Adverse event reported and graded according to NCI-CTC grading 4.0 (Appendix 5)</li> <li>- Serious Adverse events will also be described</li> <li>- Subgroups analyses regarding mutations (KRAS and BRAF) for DFS and OS</li> </ul>
Sample size calculation	<p>The objective is to demonstrate a reduction of 44% on the disease-free survival rate at 3 years</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrence rate at 28% in the control group (placebo) is based on data from adjuvant studies published recently. For the study IDEA the assumption of disease-free survival was 72% at 3 years.</li> <li>• Recurrence rate at 17% in the experimental group (aspirin), This hypothesis is based on the meta-analysis of published studies suggesting a reduced risk of death of 42% (HR 0.58). The hypothesis of a 3-years disease-free survival at 83% in the aspirin group is realistic.</li> </ul> <p>Ho: Absence of difference in 3-years disease-free survival  H<sub>1</sub>: Difference in favour Aspirin arm on 3-years disease-free survival rate (72% Placebo arm versus 83% Aspirin arm); HR=0,56  With a power of 80% and 5% two-sided alpha error, <b>94 events are required</b> (method of Schoenfeld)  Taking into account a monthly rate of inclusion of 5 patients, lasting inclusion of 24 months, follow-up of patients 60 months (36 months of treatment + 24 months of follow up) and a lost rate to 10% we will have randomize <b>264 patients</b> with PI3K mutation.  In colon adenocarcinomas, 15% exhibit PI3K mutation, The assumption of 20% of aspirin consumer's patients before the diagnosis will require <b>screening 2200 patients</b>.</p>
Statistical methods	<p>All the randomized patients will be analysed on the intent-to-treat principle. All the baseline characteristics will be described on the overall population and by treatment arm.</p> <p>Description of toxicities and other baseline variables will be done using usual statistics: for quantitative variables: mean, standard deviation, median, inter-quartile interval and range, and for qualitative variables frequencies and percentages.</p> <p>Survival analyses will be estimated using Kaplan-Meier method and the two arms will be compared using the log-rank Test. Cox model (non-adjusted or adjusted on stratification variables except centre) will be used for multivariate analysis.</p> <p>Comparisons between the 2 arms could be done using Student t test, or Wilcoxon (depending on the quantitative variable distribution) or Chi<sup>2</sup> or Fischer Exact Test for qualitative variable.</p> <p>Patients will be followed on a regular basis until the end of the study.</p>
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Followed for a period of 5 years</li> <li>- Based on French guidelines</li> <li>- Chest and abdominal CT Scan and colonoscopy at 3 years (routine care)</li> </ul>

Unblinding	<p>The investigator is entitled to unblind the treatment in case of medical justification:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiplatelet or anticoagulant treatment indication</li> <li>- Severe bleeding event</li> <li>- Allergy reaction without obvious causes</li> </ul>
Translational studies	<p>Patients randomized in ASPIK :Compliance: (Serum thromboxane B2 (TxB2) measurements)</p> <p>1/ cohort study : Patients who cannot be randomized in PRODIGE 50-ASPIK will be offered the possibility to participate to a follow up cohort.</p> <p>2/ Biology (all patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1/Every 6 months during 3 years, blood sample, 2 x 10 ml for circulating tumour DNA</li> <li>2/ Immunochemistry for HLA type and Cox2 expression</li> </ul>
Duration of the trial	<p>Inclusion: 48 months          Treatment: 36 months          Follow up: 24 months          Global duration: 9 years</p>

## FRENCH SYNOPSIS

EudraCT	2016-002209-20
Version et date	V 4 15/02/2021
Titre	Etude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K. Etude française PRODIGE 50- ASPIK
Investigateur principal Coordinateur	Pr. P. Michel, CHU Rouen ( <a href="mailto:pierre.michel@chu-rouen.fr">pierre.michel@chu-rouen.fr</a> )
Co coordinateurs	UNICANCER: Dr V. BOIGE ( <a href="mailto:valerie.boige@gustaveroussy.fr">valerie.boige@gustaveroussy.fr</a> ) GERCOR: Pr T. ANDRE ( <a href="mailto:Thierry.Andre@sat.aphp.fr">Thierry.Andre@sat.aphp.fr</a> )
Promoteur	CHU hôpitaux de Rouen, France
Gestion	FFCD
Groupes Coopérateurs	FFCD, UNICANCER, GERCOR (PRODIGE)
Comité de rédaction	<a href="mailto:thomas.aparicio@avc.aphp.fr">thomas.aparicio@avc.aphp.fr</a> , <a href="mailto:jean-baptiste.bachet@apr.aphp.fr">jean-baptiste.bachet@apr.aphp.fr</a> , <a href="mailto:laetitia.dahan@ap-hm.fr">laetitia.dahan@ap-hm.fr</a> , <a href="mailto:quimbaud.r@chu-toulouse.fr">quimbaud.r@chu-toulouse.fr</a> , <a href="mailto:come.lepage@u-bourgogne.fr">come.lepage@u-bourgogne.fr</a> , <a href="mailto:Sylvain.manfredi@chu-dijon.fr">Sylvain.manfredi@chu-dijon.fr</a> , <a href="mailto:david.tougeron@chu-poitiers.fr">david.tougeron@chu-poitiers.fr</a> , <a href="mailto:julien.taieb@eqp.aphp.fr">julien.taieb@eqp.aphp.fr</a> , <a href="mailto:Karine.le-malicot@u-bourgogne.fr">Karine.le-malicot@u-bourgogne.fr</a> , <a href="mailto:selves.j@chu-toulouse.fr">selves.j@chu-toulouse.fr</a> , <a href="mailto:frederic.di-fiore@chu-rouen.fr">frederic.di-fiore@chu-rouen.fr</a>
Protection légale	Le schéma de l'étude a été enregistré à l'institut national de la propriété industrielle sous le numéro (INPI): 533492 16 03 15
Rationnel	Quatre études rétrospectives ont été récemment publiées sur l'efficacité de l'aspirine chez les patients opérés d'un cancer du côlon. Deux de ces études suggèrent un effet très significatif d'une faible dose quotidienne d'aspirine (100mg/j) chez les patients opérés d'un adénocarcinome avec mutation PI3K. L'aspirine agirait comme une thérapie ciblée en diminuant le risque de récurrence de cancer (N Engl J Med 2012; 367: 1596-1506, J Clin Oncol 2013; 31: 4297-305). Les deux autres études rétrospectives ne confirment pas l'effet bénéfique de l'aspirine (JAMA Intern Med 2014; 174: 732-9, Acta Oncol 2015; 54: 487-92). Ces quatre études rétrospectives apportent un niveau de preuve insuffisant pour démontrer un bénéfice réel de l'aspirine dans cette population particulière. La méta-analyse récente sur 3 de ces études suggère un effet bénéfique de l'aspirine avec une diminution du risque de décès de 16%, HR = 0,84; 95% IC 0,75–0,94). Chez les consommateurs d'aspirine avec une tumeur mutée pour PI3K, le HR est estimé à 0,58 (95% IC 0,37 –0,90). (Gut 2015;64:1419-25). <b>Toutes ces publications recommandent la réalisation d'une étude prospective randomisée de validation</b> (Clin Cancer Res 2014; 20: 1087-1094).
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de l'aspirine sur la survie sans maladie à 3 ans après chirurgie curative d'un adénocarcinome du côlon avec une mutation PI3K.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie globale à 5 ans</li> <li>- La survie sans maladie à 5 ans (pour évaluer un éventuel effet suspensif de l'aspirine).</li> <li>- Les évènements indésirables graves grade 3 et 4 selon la classification du NCI-CTC (version 4.0)</li> <li>- La compliance par la collecte des coffrets d'aspirine à chaque visite</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyses de sous-groupes sur mutations KRAS et BRAF pour la survie sans maladie et la survie globale.</li> </ul>
Design	<p>Etude randomisée prospective en double aveugle de phase III Screening en 2 étapes:</p> <p>1/ screening des patients opérés d'un adénocarcinome du côlon stade III ou II à haut risque (cf infra) ET non consommateur d'aspirine en préopératoire (critères cf infra) : consentement pour l'étude moléculaire de la tumeur colique</p> <p>2/ Recherche d'une mutation de PI3K sur exon 9 ou 20 et inclusion pour les patients présentant la mutation PI3K</p> <p>Une randomisation sera réalisée selon un ratio 1 :1 ; aspirine 100 mg/j (1 comprimé) <i>versus</i> placebo (1 comprimé) par jour pendant 3 ans. Le traitement doit débuter dans les 90 jours post-opératoires. Après l'intervention chirurgicale la décision de chimiothérapie postopératoire sera prise en réunion de concertation pluridisciplinaire selon les recommandations du thésaurus national.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- Adénocarcinome du côlon de stade III (N+,M0)</li> <li>- Adénocarcinome Stade II à haut risque MSS :             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. -T4bN0 ou T4aN0 tumeur pénétrant la surface du péritoine viscéral</li> <li>b. - T3N0 avec moins de 12 ganglions examinés</li> <li>c. - T3N0 sur au moins 12 ganglions examinés MAIS au moins deux des critères suivants :                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i. envahissement lymphatique</li> <li>ii. invasion péri-nerveuse</li> <li>iii. invasion veineuse ;</li> </ol> </li> <li>d. T3N0 sur au moins 12 ganglions examinés MAIS au moins un des critères suivants :                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i. diagnostic sur syndrome occlusif ou sur une perforation ;</li> <li>ii. tumeur peu différenciée</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>- Mutation <i>PI3K</i>, exon 9 ou 20 (tumeur)</li> <li>- Statut mutationnel RAS connu</li> <li>- Résection R0</li> <li>- OMS 0-2</li> <li>- Tomodensitométrie thoracique et abdominale datant de moins de 12 semaines.</li> <li>- Consentement écrit signé</li> </ul>
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement anticoagulants et/ou anti agrégants incluant le clopidogrel</li> <li>- Consommation d'aspirine régulière (plus de 3 prises par semaine pendant au moins 3 mois pendant la dernière année)</li> <li>- Contre-indication à l'aspirine : allergie à l'aspirine, antécédent d'ulcère gastroduodénal</li> <li>- Suivi impossible pour des raisons psychologiques, sociales ou géographiques</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique ou rénale sévère</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante</li> <li>- Cancer du rectum</li> <li>- Forme héréditaire (i.e. syndrome de Lynch)</li> <li>- Antécédent d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>- Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise incluant hémorragie digestive, antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique et thrombocytopénique</li> <li>- Insuffisance cardiaque non contrôlée</li> </ul>
Randomisation/Stratification	<p>La randomisation des patients se fera au ratio 1 :1 selon la technique de minimisation selon les <b>facteurs de stratification</b> suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre</li> <li>- Stade II <i>versus</i> III</li> <li>- Mutation <i>RAS</i> présence <i>versus</i> absence</li> <li>- Chimiothérapie : avec oxaliplatine (FOLFOX-XELOX) <i>versus</i> sans oxaliplatine (5FU seul ou pas de chimiothérapie)</li> </ul>
Critère de jugement principal	<p>Survie sans maladie à 3 ans définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récurrence (locale ou à distance) ou 2<sup>nd</sup> cancer colorectal ou décès quelle qu'en soit la cause ; peu importe quel événement se produit en premier.</p>
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans maladie à 5 ans</li> <li>- Survie globale à 5 ans</li> <li>- Compliance à l'aspirine (comptabilité des comprimés)</li> <li>- Hémorragie sévère grade 3-4 (hospitalisation) selon la classification NCI-CTC grade 4.0</li> <li>- Évènement indésirable selon la classification NCI-CTC version 4.0</li> <li>- Les événements indésirables graves seront également décrits.</li> <li>- Analyse de sous-groupe selon le statut mutationnel (KRAS et BRAF) pour la survie sans progression et la survie globale</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>L'objectif est de démontrer une réduction de 44% du risque de récurrence à 3 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le taux de récurrence du groupe contrôle (placebo) est estimé à 28%. Cette estimation est fondée sur les données des études récentes de traitement adjuvant. Dans l'étude IDEA, l'estimation du taux de survie sans récurrence à 3 ans est de 72%.</li> <li>• Le taux de récurrence attendu du groupe aspirine est de 17%. Cette estimation est fondée sur les données de la méta-analyse de données publiées démontrant une diminution du risque de décès de 42% (HR 0,58). Une hypothèse d'une survie sans récurrence à 3 ans de 83% dans le groupe aspirine semble réaliste.</li> </ul> <p>H<sub>0</sub>: absence de différence de survie sans maladie à 3 ans  H<sub>1</sub>: différence de survie sans maladie à 3 ans en faveur du groupe aspirine (72% groupe Placebo <i>versus</i> 83% groupe Aspirine);  HR=0,56</p> <p>Avec une puissance de 80% et un risque d'erreur alpha bilatéral de 5%, <b>94 événements sont nécessaires</b> (méthode de Schoenfeld)</p>

	<p>Avec un taux d'inclusion de 5 patients par mois, le temps d'inclusion prévu est de 24 mois. Le suivi est de 60 mois (36 mois de traitement + 24 mois de suivi). Le taux de perdu de vue estimé est de 10%, il est donc nécessaire de randomiser <b>264 patients</b>. Une mutation PI3K est présente dans 15% des adénocarcinomes coliques, le pourcentage de la population en âge de présenter un cancer du côlon qui consomme de l'aspirine est estimé à 20%. Le nombre de patients à enregistrer et à screener après chirurgie d'un adénocarcinome du côlon stade III ou II à haut risque est de <b>2200</b>.</p>
Méthodes statistiques	<p>Tous les patients randomisés seront inclus dans l'analyse en intention de traiter. Les données initiales seront décrites sur la population globale et par groupe de traitement.</p> <p>La description des toxicités et des données à l'inclusion sera réalisée en utilisant les statistiques descriptives usuelles : pour les données quantitatives : moyennes, les déviations standards, les intervalles inter-quartiles, et pour les données qualitatives : fréquences et les pourcentages.</p> <p>Les données de survie seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et les deux groupes seront comparés en utilisant le test du log-rank. Un modèle de Cox sera utilisé (non ajusté et ajusté sur les facteurs de stratification, excepté le centre).</p> <p>Les comparaisons entre les deux groupes se feront pour les variables quantitatives grâce au test t de Student, ou test de Wilcoxon selon la distribution de la variable, et pour les variables qualitatives grâce au test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fischer</p>
Suivi	<p>Sur une période de 5 ans</p> <p>Selon les recommandations nationales du thesaurus</p> <p>Un scanner thoracique et abdominal et une coloscopie à 3 ans (soin courant)</p>
Levée d'aveugle	<p>La levée d'aveugle est demandée par l'investigateur en cas de justification médicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- indication d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant</li> <li>- hémorragie sévère</li> <li>- allergie sans cause évidente</li> </ul>
Etudes translationnelles	<p>Pour les patients randomisés dans ASPIK : Compliance à l'aspirine (dosage de TxB2 sanguin)</p> <p>1/ Cohorte Les patients non randomisés dans l'étude PRODIGE 50- ASPIK auront la possibilité d'être suivi dans le cadre d'une cohorte</p> <p>2/ Biologie (tous les patients)</p> <p>1/ Tous les 6 mois pendant 3 ans prélèvement d'un échantillon de sang de 2x 10ml pour dosage de l'ADN circulant (total et tumoral)</p> <p>2/ Etude sur la tumeur de l'expression de la Cox2 et du HLA en immunohistochimie</p>
Durée de l'étude	<p>Inclusion: 4 ans (48 mois)</p>



	Traitement: 3 ans (36 mois)
	Surveillance: 2 ans (24 mois)
	Durée globale: 9 ans