

PROMOTEUR	Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD)
COORDINATEURS	Pr Rosine GUIMBAUD
CO-COORDONNATEUR	Pr Janick SELVES
TITRE	POLE : Cohorte nationale prospective multicentrique des tumeurs avec mutation somatique de PoLE
JUSTIFICATION	<p>Les gènes <i>POLE</i> et <i>POLD1</i> codent pour les ADN polymerases ϵ et δ 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>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.</p>
OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none"> • 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> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Recueil et description des données cliniques et histo-pathologiques des tumeurs avec mutation <i>PoLE/POLD1</i> ○ Caractérisations moléculaires des mutations <i>PoLE/POLD1</i> identifiées et du profil mutationnel associé à ces mutations ○ Analyse de la survie globale et de la réponse aux traitements (chimiothérapies, immunothérapies...) • Objectifs secondaires : <ul style="list-style-type: none"> ○ Etablissement d'une base de données des variants somatiques <i>PoLE</i> ○ Etablissement d'une bibliothèque de tumeurs mutées <i>PoLE</i> ○ Mise à disposition de la cohorte pour travaux de recherche translationnelle après validation auprès du comité de pilotage
SCHEMA DE L'ETUDE	Cohorte nationale observationnelle prospective et multicentrique
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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, incluant : les 4 hotspots de

	<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"> • 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). L'inclusion des autres variants du domaine exonucléase, ne pourra se faire qu'après validation du groupe de travail du projet. • Diagnostic posé à partir de la date de lancement de la cohorte et dans l'année précédente • Age \geq 18 ans
CRITERES D'EXCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur sans mutation PoIE ou POLD1 • Tumeur avec mutation POLE identifié dans le cadre de travaux de recherche rétrospectifs • Opposition du patient à l'enregistrement de ses données dans la cohorte
PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<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>
TAILLE DE L'ETUDE	<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>
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>Durée des inclusions : 36 mois Duré de participation : 36 mois Durée totale de la recherche : 6 ans</p>