

**ADN tumoral circulant chez des patients atteints d'un
cancer colorectal adressés pour une chirurgie à visée
curative pour métastases hépatiques :
Cohorte prospective multicentrique GERCOR
CLIMES G-118 CIRCULATE-4**

PRODIGE 77

RESUME

Numéro ID-RCB : 2022-A02593-40

Promoteur	GERCOR 151 Rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Tel: +33 (0) 1 40 29 85 00 Fax: +33 (0) 1 40 29 85 08 Email: gercor@gercor.com.fr
CONTACT MEDICAL	Dr Marie-Line GARCIA-LARNICOL GERCOR Email: marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr
INVESTIGATEUR COORDONATEUR	Dr Maximiliano GELLI Service de chirurgie digestive, Gustave Roussy, 114 rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France Email: maximiliano.gelli@gustaveroussy.fr
INVESTIGATEURS CO- COORDINATEUR	Dr Romain COHEN Service d'oncologie médicale, Hopital Saint-Antoine, Paris Email: romain.cohen@aphp.fr Dr Claire GOUMARD Service de chirurgie digestive, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris Email: claire.goumard@aphp.fr Dr Camille EVARD Service d'oncologie Médicale, Hôpital universitaire de Poitiers, Email: camille.evrard@chu-poitiers.fr
MÉTHODOLOGISTE(S) / STATISTICIEN(S)	Dewi VERNEREY , PhD Methodology and quality of life unit in oncology (INSERM 1098), University of Besançon, PCBio 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France Email: dverneray@chu-besancon.fr
COMITÉ SCIENTIFIQUE DE COORDINATION : Prof Jean-Baptiste Bachet (GERCOR), Prof Pierre Laurent-Puig (FFCD; Referral for ctDNA analysis), Prof François Paye, Prof Frédéric di Fiore, Dr Valérie Boige (UNICANCER), Prof Magali Svrcek (GERCOR; Referral Pathologist)	
Résumé Version 1.0 – 28 novembre 2022	

ABREVIATIONS ET DEFINITION DES TERMES

ACE	Antigène carcinoembryonnaire
ADNtc	ADN tumoral circulant
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
BS	Echantillon de sang
CCR	Cancer colorectal
CCRm	Cancer colorectal métastatique
CTCAE	Critères de terminologie commune pour les événements indésirables
DFS	Survie sans maladie
dMMR	Déficiences du système de réparation des mésappariements
ECOG PS	Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group
FFPE	Fixés au formol et inclus en paraffine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate Déshydrogénase
MHCCR	Métastases hépatiques d'un cancer colorectal
MSI	Instabilité microsatellite
NGS	Séquençage ciblé de nouvelle génération
PAL	Phosphatase alcaline
PUMa	Protection Universelle Maladie
RECIST	Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides
SG	Survie globale
SSE	Survie sans événement
TDM	Tomodensitométrie

RESUME

STUDY N° NUMÉRO ID-RCB	CLIMES G-118 CIRCULATE 4 - PRODIGE 77 2022-A02593-40
TITRE	ADN tumoral circulant chez des patients atteints de cancer colorectal subissant une chirurgie à visée curative pour métastases hépatiques (CLIMES)
ACRONYME	CLIMES
PROMOTEUR	GERCOR
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Dr Maximiliano GELLI Service de chirurgie digestive, Gustave Roussy, Villejuif, France
RATIONNEL DE L'ETUDE	<p>En 2018, l'incidence (nouveaux cas) et la mortalité (décès) du cancer colorectal (CCR) en France ont été estimées respectivement à 44 872 et 17 684. De 30% à 60% des patients présentent des métastases à distance (CCRm) au moment du diagnostic ou au cours du suivi. Le foie est le site métastatique le plus fréquent avec plus de 50% des patients développant des métastases hépatiques d'un cancer colorectal (MHCCR). La résection curative associée à une chimiothérapie périopératoire est le traitement standard des patients atteints d'un MHCCR initial ou potentiellement résécable et améliore la survie sans récurrence et la survie sans maladie (DFS). Cependant, plus des deux tiers des patients développent une récurrence de la maladie malgré l'administration de la chimiothérapie périopératoire ; aucune amélioration significative de la survie globale (SG) après le traitement par chimiothérapie n'a été rapportée dans les essais de phase III.</p> <p>L'algorithme thérapeutique du MHCCR repose sur l'évaluation de l'opérabilité et de la résécabilité (technique et carcinologique) définies comme la capacité à obtenir une résection macroscopique complète (R0/R1) chaque fois que possible, tout en préservant un volume hépatique résiduel fonctionnel suffisant chez les patients présentant un contrôle de</p>

	<p>la maladie (réponse partielle ou stabilisation de la maladie) après avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante et avec des facteurs pronostiques oncologiques favorables. Cependant, la pertinence des critères de réponse tumorale est limitée, tandis que les critères de résécabilité restent hétérogènes entre les chirurgiens et les centres en l'absence de consensus international.</p> <p>Compte tenu de la morbidité après chirurgie hépatique pour le MHCCR, le développement d'outils pronostiques est essentiel pour améliorer la sélection des patients en vue du choix thérapeutique de la chirurgie hépatique. Plusieurs caractéristiques cliniques et biologiques préopératoires sont associées aux résultats des patients telles que le nombre et la taille des métastases, le statut mutationnel RAS, le taux d'antigène carcinoembryonnaire (ACE), la synchronicité de la maladie métastatique. Des scores de risque clinique ont été développés, mais leur précision reste faible en pratique clinique. Par conséquent, la connaissance du pronostic associé au MHCCR est insuffisante pour sélectionner correctement les bons candidats pour la stratégie à visée curative.</p> <p>L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est actuellement développé à des fins théranostiques (par exemple, évaluation de la mutation tumorale, rechallenge des anticorps monoclonaux anti-EGFR pour le CCRm RAS sauvage), mais également pour l'évaluation du pronostic des patients. Par exemple, la détection d'une maladie résiduelle par ADNtc après une intervention chirurgicale dans un CCR localisé a été associée à des récives précoces et à une survie faible. Dans les stades II et III de la maladie, l'ADNtc semble offrir un avantage pronostique et permet de mieux sélectionner les patients pour une chimiothérapie adjuvante que les caractéristiques clinico-pathologiques de routine. Des études prospectives évaluent actuellement des stratégies thérapeutiques basées sur la présence ou l'absence d'ADNtc en situation adjuvante.</p>
--	---

	<p>De plus, des changements dynamiques des niveaux d'ADNtc sont observés sous chimiothérapie et présentent une valeur pronostique. L'ADN tumoral circulant diminue significativement ou devient indétectable si la chimiothérapie est efficace. Au contraire, une augmentation, une stabilisation ou une diminution limitée des taux d'ADNtc sont observées en cas d'inefficacité.</p> <p>La validité clinique de l'ADNtc particulièrement chez les patients MHCCR a été évaluée dans plusieurs petites études de cohorte, avec différentes approches pour l'analyse de l'ADNtc. Après une chimiothérapie préopératoire, l'ADNtc résiduel est détectable chez la majorité (80%) des patients subissant une résection hépatique curative. Au cours de la période post-opératoire, l'ADNtc reste encore mesurable chez 40 % des patients ; chez 14% à 80% des patients en période post-opératoire précoce et chez 28% à 44% des patients après chimiothérapie post-opératoire.</p> <p>Dans la publication de Bidard et al., de l'essai PRODIGE-14 (NCT01442935), l'étude ancillaire a exploré l'intérêt de l'ADNtc pour les patients atteints de MHCCR potentiellement résécable. Quatre patients sur 21 (19%) présentaient de l'ADNtc résiduel avant la chirurgie hépatique dans le sous-groupe de tumeurs mutées par KRAS, ce qui était significativement associé à une SG plus courte (HR = 31, IC à 95% 3.2-37, P <0.001). Malgré un nombre limité de patients et l'hétérogénéité de la technique d'analyse de l'ADNtc, le statut de l'ADNtc semble être un facteur prédictif majeur de récurrence après résection potentiellement curative du MHCCR chez les patients ADNtc-positifs avec un taux de récurrence observé de 80% à 100%.</p> <p>Actuellement, il n'existe pas d'étude de cohorte à grande échelle visant à corréler le statut et les changements dynamiques de l'ADNtc avec des facteurs pronostiques validés (cliniques, radiologiques et pathologiques) dans le CCRm.</p> <p>Sur la base de ce qui précède, l'étude multicentrique prospective CLIMES CIRCULATE-4 a été conçue pour évaluer la valeur</p>
--	---

	pronostique de l'ADNtc et d'autres facteurs pronostiques dans le cadre pré et postopératoire pour les patients atteints de CCRm subissant une chirurgie des métastases hépatiques à visée curative.
OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE	Explorer la valeur pronostique de l'ADNtc en tant que marqueur de la réponse et de la récurrence de la maladie ou du décès chez des patients adressés pour une résection chirurgicale à visée curative du CCRm avec localisations secondaires hépatiques.
PHASE CLINIQUE	Cohorte prospective multicentrique
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	<p>Primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la valeur pronostique de l'ADNtc préopératoire sur la survie sans maladie (DFS) chez les patients qui subissent une résection R0-R1 à visée curative du MHCCR. <p>Secondaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la dynamique du taux d'ADNtc au cours d'une chimiothérapie préopératoire chez les patients traités dans les centres inclueurs, - Évaluer le taux de positivité préopératoire de l'ADNtc chez les patients subissant une résection à visée curative d'un MHCCR, - Evaluer la valeur pronostique de l'ADNtc postopératoire, - Evaluer la dynamique du taux d'ADNtc après résection curative du MHCCR, - Identifier les facteurs cliniques, biologiques, radiologiques et pathologiques associés au taux d'ADNtc, - Evaluer la valeur pronostique du taux d'ADNtc dans différents sous-groupes de patients classés selon le type de stratégie chirurgicale (approche standard, chirurgie combinée, stratégie inversée, hépatectomie en deux temps), - Évaluer la survie sans événement (SSE) chez les patients qui subissent une résection à visée curative d'un MHCCR,

	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la SG chez les patients qui subissent une résection à visée curative du MHCCR, - Évaluer le temps jusqu'à l'échec chirurgical (TSF) chez les patients ayant subi une résection à visée curative d'un MHCCR, - Identifier le(s) facteur(s) pronostique(s) de la récurrence de la maladie et de la survie.
CRITERE D'EVALUATION DE L'ETUDE	<p>Primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans maladie (DFS). <p>Secondaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation/Dynamique du niveau d'ADNtc pendant la chimiothérapie préopératoire chez les patients traités dans des centres inclueurs, - Taux de positivité de l'ADNtc préopératoire chez les patients dont l'ADNc est détectable et qui subissent une résection à visée curative d'un MHCCR, - Association entre l'ADNtc et les caractéristiques cliniques, - Valeur pronostique de : <ul style="list-style-type: none"> • Détection postopératoire de l'ADNtc, • Changement relatif du taux d'ADNtc après une résection curative du MHCCR, • ctDNA dans différents sous-groupes de patients classés selon le type de stratégie chirurgicale (approche standard, chirurgie combinée, stratégie inverse, hépatectomie en deux étapes), - SSE chez les patients ayant subi une résection à visée curative d'un MHCCR, - SG chez les patients ayant subi une résection à visée curative d'un MHCCR, - TFS chez les patients ayant subi une résection à visée curative d'un MHCCR, - Facteur(s) de pronostic pour la récurrence de la maladie et la survie.

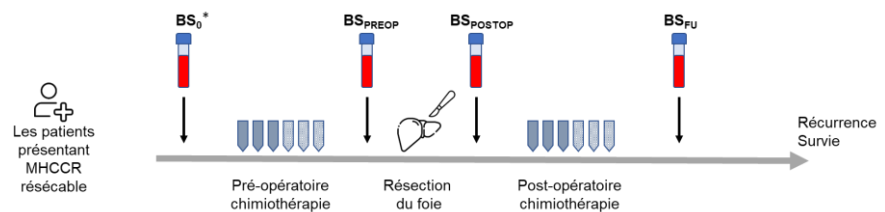
**SCHEMA
L'ETUDE**

DE

Etude de cohorte prospective, multicentrique incluant des patients diagnostiqués avec un MHCCR pour étudier la pertinence clinique de l'ADN tumoral circulant préopératoire en tant que marqueur pronostique de la réponse et de la récurrence de la maladie après une chirurgie à visée curative (R0-R1) avec ou sans chimiothérapie périopératoire.

Figure. Schémas d'étude montrant les temps de prélèvements sanguins en fonction des situations cliniques spécifiques

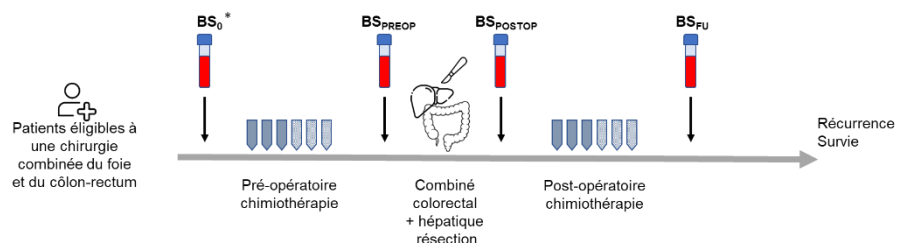
Situation clinique 1 (Approche standard)



* Seulement pour les patients traités dans les centres inclueurs (réalisation de la chimiothérapie et de la chirurgie dans le centre)

Abbréviations : MHCCR, métastases hépatiques de cancer colorectal; BS = échantillon de sang, BS₀ = échantillon de sang au départ, BS_{PREOP} = échantillon de sang 7 jours préopératoire, BS_{POSTOP} = échantillon de sang 5 à 10 jours postopératoires, BS_{FU} = échantillon de sang de suivi (4 mois ± 1 mois de la chirurgie)

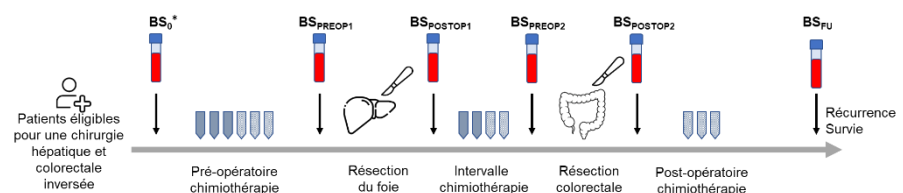
Situation clinique 2 (Chirurgie combinée)



* Uniquement pour les patients traités dans des centres inclueurs

Abbréviations : BS = échantillon de sang, BS₀ = échantillon de sang au départ, BS_{PREOP} = échantillon de sang 7 jours préopératoire, BS_{POSTOP} = échantillon de sang 5 à 10 jours postopératoires, BS_{FU} = échantillon de sang de suivi (4 mois ± 1 mois de la chirurgie)

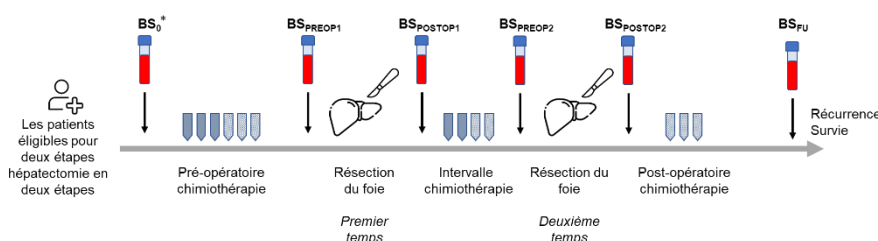
Situation clinique 3 (Stratégie inversée)



*Supplémentaire (uniquement pour les patients traités dans des centres inclueurs)

Abréviations : BS = échantillon de sang, BS₀ = échantillon de sang au départ, BS_{PREOP1} et BS_{PREOP2} = échantillon de sang 7 jours préopératoire, BS_{POSTOP1} et BS_{POSTOP2} = échantillon de sang 5 à 10 jours postopératoires, BS_{FU} = échantillon de sang de suivi (4 mois ±1 mois après la chirurgie)

Situation clinique 4 (Hépatectomie en 2 temps)



*Supplémentaire (uniquement pour les patients traités dans des centres inclueurs)

Abréviations : BS = échantillon de sang, BS₀ = échantillon de sang au départ, BS_{PREOP1} et BS_{PREOP2} = échantillon de sang 7 jours h préopératoire, BS_{POSTOP1} et BS_{POSTOP2} = échantillon de sang 5 à 10 jours postopératoires, BS_{FU} = échantillon de sang de suivi (4 mois ±1 mois après la chirurgie)

La description détaillée des points de temps des prélèvements sanguins est donnée dans le tableau ci-dessous.

Table : Les temps de prélèvements sanguins

Les points de temps			Le prélèvement
1	Chimiothérapie pré-opératoire	BS ₀ Temps supplémentaire 1	Au départ, dans les 7 jours avant le premier cycle de chimiothérapie (aussi souvent que possible) en même temps que les prélèvements sanguins standards. Seulement pour les patients traités dans les centres inclueurs.
2	Pré-opératoire	BS _{PREOP} BS _{PREOP1} BS _{PREOP2}	Dans les 7 jours avant la chirurgie; en même temps que les tests sanguins préopératoires de routine. Pour les patients subissant une chirurgie inversée ou une hépatectomie en deux temps, BS _{PREOP} sera collecté avant chaque chirurgie (pour la résection du CRLM et du CCR primitif, respectivement BS _{PREOP1} et BS _{PREOP2})

3	Post-opératoire précoce	BS_{POSTOP} BS_{POSTOP1} BS_{POSTOP2}	Entre 5 et 10 jours après la chirurgie.
4	Post-opératoire tardif	BS_{FU}	A la visite de suivi, 4 mois (± 1 mois) après la chirurgie idéalement à la fin de la chimiothérapie adjuvante.

Abréviations : BS = échantillon de sang, BS₀ = échantillon de sang au départ, BS_{PREOP1/2} = échantillon de sang 7 jours préopératoire, BS_{POSTOP1} et BS_{POSTOP2} = échantillon de sang 5 à 10 jours postopératoires, BS_{FU} = échantillon de sang de suivi (4 mois ± 1 mois après la chirurgie)

Lors de chaque prélèvement :

- 3 tubes de prélèvement d'ADN acellulaire de 8.5 ml (tube STRECK) seront collectés pour l'analyse de l'ADNtc.
- 2 tubes EDTA (6 ml chacun) seront collectés pour l'analyse des biomarqueurs et l'analyse spécifique de l'ADNtc des sous-groupes.

Prélèvements d'échantillons de tissus tumoraux et non tumoraux

A chaque chirurgie, échantillons de tissus tumoraux/non-tumoraux:

- Paire de tissu primaire/métastatique et tissu non tumoral, et tissu de cancer du foie apparié avec des tissus normaux,

si disponibles, seront collectés pour être utilisés dans la recherche translationnelle. Ces échantillons seront stockés sous forme de blocs de tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine (FFPE) dans l'hôpital où la procédure a été effectuée et centralisés à l'hôpital Saint-Antoine.

Collecte de données cliniques

Les données cliniques seront collectées régulièrement à partir des évaluations de la norme de soins, qui comprendront les caractéristiques du patient à la baseline, les détails du

	traitement, les résultats des principales investigations (y compris les réponses tumorales, les tests sanguins effectués dans le cadre de la pratique clinique), le statut du patient (y compris l'indice de performance) et les résultats.
MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	Non applicable. Aucun produit expérimental n'est utilisé dans cette étude.
NOMBRE DE PATIENTS	232 patients à inclure au total.
POPULATION DE L'ETUDE CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION	<p>Critères d'inclusion</p> <p>Le patient sera inclus si :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A signé le formulaire de consentement éclairé et est prêt à se conformer à toutes les procédures de l'étude et à être disponible pour la durée de l'étude, 2. Est âgé de ≥ 18 ans, 3. A un adénocarcinome colorectal confirmé histologiquement, 4. A réséqué la tumeur primaire ou est éligible à une résection de la tumeur primaire et du MHCCR (en cas de métastases synchrones) dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude, 5. A un MHCCR isolé jugé résécable ou potentiellement résécable (métastases extra-hépatiques exclues, à l'exception des lésions pulmonaires infracentimétriques non spécifiques dont le plus grand diamètre est <1 cm et dont le nombre maximal est ≤ 3) selon l'appréciation obtenue lors d'une réunion de l'équipe multidisciplinaire (sur la base des tomographies du thorax, de l'abdomen et du bassin [ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) si la tomographie n'est pas possible]), 6. Est éligible à une procédure chirurgicale, 7. Est apte à recevoir un traitement combiné chimiothérapie-chirurgie,

	<p>8. Est inscrit dans un système national de soins de santé (Protection Universelle Maladie [PUMa] incluse).</p> <p>Critères d'exclusion</p> <p>Le patient sera exclu si :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Présente un MHCCR définitivement non résécable, 2. A plus de 9 cycles préopératoires de chimiothérapie pour le traitement de la maladie métastatique prévus à l'inclusion, 3. N'a pas réséqué la tumeur rectale primaire (basse et moyenne), 4. A des antécédents d'un autre cancer primaire au cours des 5 dernières années, à l'exception du cancer de la peau non mélanomateux et du carcinome in situ du col de l'utérus, 5. N'a pas plus de deux procédures chirurgicales prévues pour une résection complète de la tumeur primaire et/ou des métastases hépatiques, 6. A des tumeurs avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR)/ Instabilité microsatellite (MSI) traitées par immunothérapie, 7. Les échantillons de sang ne peuvent pas être collectés en cas de procédure chirurgicale, 8. Est enceinte ou allaite, 9. Ne peut être suivi en raison de conditions géographiques, sociales ou psychiques, 10. A une condition médicale ou psychiatrique ou des responsabilités professionnelles qui peuvent empêcher le respect du protocole, 11. Est sous tutelle, curatelle, ou sous sauvegarde de justice.
<p>DUREE L'ETUDE</p>	<p>DE Durée d'inclusion estimée : 24 mois. Inclusion par mois : 10 patients.</p>

	Suivi : maximum 2 ans après la dernière intervention chirurgicale du patient ou jusqu'au décès ou à la progression.
CALENDRIER DE L'ÉTUDE	<p>La durée estimée des études est de 4 ans.</p> <p>Début des inclusions : First semestre 2023.</p> <p>Fin des inclusions : First semestre 2027.</p>
ÉVALUATIONS SPÉCIFIQUES À L'ÉTUDE	<p>Analyse des échantillons de sang</p> <p><u>Analyse des mutations dans le plasma</u></p> <p>L'ADN tumoral acellulaire circulant sera séquencé par un séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) avec le panel AmpliSeq Colon and Lung Cancer V2. Les données seront analysées à l'aide de la méthode BPER. Si aucune mutation n'est identifiée par le NGS ciblé, deux biomarqueurs méthylés spécifiques du cancer colorectal (WIF1 et NPY) par PCR numérique en gouttelettes seront utilisés pour déterminer la présence ou l'absence d'ADNc dans le plasma.</p> <p><u>Analyse des facteurs de croissance angiogéniques et des biomarqueurs liés à l'inflammation</u></p> <p>Cette analyse sera effectuée sur la collection d'échantillons sanguins afin de déterminer les biomarqueurs impliqués dans l'angiogenèse et l'inflammation.</p> <p>Les facteurs de croissance angiogéniques (notamment les angiopoïétines, le VEGF, le PlGF, la LDH) et les biomarqueurs liés au stroma (STC1, CD138, MMPs notamment) seront surveillés. La valeur pronostique de chaque biomarqueur plasmatique sera étudiée.</p> <p>Les objectifs de cette analyse sont :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analyser l'impact de la chirurgie à visée curative pour les métastases hépatiques sur les facteurs de croissance liés à l'angiogenèse tels que le VEGF et l'Ang2, 2. Caractériser l'impact de la chirurgie d'intention curative pour les métastases hépatiques sur les biomarqueurs liés

	<p>au stroma tels que STC1, CD138, MMPs.</p> <p><u>Analyse de sous-groupes</u></p> <p>Des techniques supplémentaires d'analyse de l'ADNc seront réalisées dans des sous-groupes spécifiques de patients.</p> <p>Analyse d'échantillons de tissus tumoraux/non-tumoraux</p> <p><u>Analyse des mutations somatiques</u></p> <p>Des échantillons FFPE provenant de CRC primaires réséqués et de CRLM (pour chaque paire de tumeur et de tissu sain pour chaque chirurgie, le cas échéant) seront analysés, pour détecter les gènes de mutations somatiques récurrents dans le cancer colorectal (y compris, mais sans s'y limiter : SMAD4, TP53, AKT1, APC, BRAF, CTNNB1, ERBB3, FBXW7, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PPP2R1A, RNF43, POLE), à l'hôpital Saint-Antoine.</p>
ANALYSES STATISTIQUES	<p>Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique incluant des patients diagnostiqués avec un MHCCR pour étudier la pertinence clinique de l'ADNtc préopératoire comme marqueur pronostique de récurrence ou de décès après une chirurgie d'intention curative.</p> <p>Dans l'analyse primaire, l'hypothèse bilatérale selon laquelle la détection de l'ADNtc préopératoire est associée à une DFS inférieure chez les patients qui subissent une résection à visée curative du MHCCR sera testée.</p> <p>Dans l'analyse secondaire, la dynamique, le taux d'ADNtc préopératoire, la valeur pronostique de l'ADNtc postopératoire, les associations entre l'ADNtc et les caractéristiques cliniques, biologiques et pathologiques seront testées. En outre, il est prévu d'identifier le(s) facteur(s) pronostique(s) de récurrence de la maladie ou de décès et de tester l'association entre ces caractéristiques et les résultats.</p>

	<p>La cohorte d'étude (de chaque situation clinique) sera dichotomisée de la manière suivante en fonction du résultat de l'ADNtc :</p> <p>Chaque patient sera classé comme ayant un ADNtc détectable (groupe A) ou non détectable (groupe B) avant la première intervention chirurgicale en fonction de la détection de l'ADNtc dans son échantillon préopératoire à l'aide des méthodes de détection et d'analyse disponibles à ce stade. Ce résultat de l'ADNtc sera utilisé pour l'analyse primaire.</p> <p>La taille de l'échantillon a été prévue pour tester la variable primaire (DFS) avec une erreur bilatérale de type α de 5% et une erreur de type β de 20%.</p> <p>Les hypothèses suivantes ont été considérées pour les analyses primaires avec une erreur bilatérale de type I de 5% :</p> <p>H0 : DFS des deux groupes est égale (HR groupe A/ groupe B = 1).</p> <p>H1 : DFS des deux groupes est différente (HR Groupe A/ Groupe B \neq 1).</p> <p>Une réduction de 44% du risque d'événement (HR = 0.56) a été supposée sous H1 dans le groupe B. Cette réduction a été estimée sur la base d'un gain absolu de 20% pour le taux de DFS à 1 an (à partir de la résection chirurgicale complète [à partir de la date de la chirurgie si chirurgie en un temps, à partir de la date de la seconde chirurgie si stratégie en deux temps]) : de 40% (groupe A) à 60% (groupe B) et en supposant une distribution exponentielle pour les courbes de DFS.</p>
--	--

	<p>Si l'on considère que 20% des patients seront positifs à l'ADNc, que la durée de recrutement est de 24 mois et que la participation minimale à l'essai par patient est de 24 mois (c'est-à-dire que la durée totale de l'étude est de 48 mois/patient), il faut inclure 208 patients pour observer 166 événements (définis comme une récurrence ou un décès toutes causes confondues si aucune récurrence n'a été observée auparavant) requis pour le test bilatéral de Log-rank avec des taux d'erreur $\alpha=5\%$ et $\beta=20\%$. En supposant un taux de perdu de vue supplémentaire de 10%, un total de 232 patients doit être recruté pour atteindre la puissance nécessaire pour une comparaison statistique des courbes de DFS entre deux groupes.</p> <p>En outre, compte tenu de la règle de Concato, qui recommande 20 événements par variable, jusqu'à huit paramètres peuvent être intégrés dans la signature multivariée (ADNc, nombre de métastases, plus grand diamètre des métastases, niveau d'ACE préopératoire, statut RAS, etc.) dans une modulation de Cox pour la DFS avec 160 événements.</p> <p>L'analyse primaire sera effectuée sur la population en intention de traiter modifiée (mITT), c'est-à-dire incluant tous les patients évaluable.</p> <p>Pour l'objectif primaire, un patient évaluable est défini comme un patient éligible qui a subi une résection curative complète (après une première chirurgie si chirurgie en un temps ou une deuxième chirurgie si stratégie en deux temps) et pour lequel l'échantillon d'ADNc préopératoire (BS_{PREOP}) est disponible.</p>
--	--

CALENDRIER DES VISITES DE L'ETUDE

	Inclusion		Pre-opérative		Post-opérative		Pre-opérative		Post-opérative		Suivi
	21 jours avant la CT préopératoire ou la 1ère chirurgie	CT Néoadjuvant	Dans les 7 jours précédant la chirurgie	Chirurgie 2-5 semaines après la CT préopératoire	Dans les 5-10 jours après la chirurgie	CT d' intervalle *	Dans les 7 jours précédant la chirurgie	Chirurgie * <6 semaines après la CT d'interval	Dans les 5-10 jours après la chirurgie	CT Adjuvant	4 mois ± 1 mois après la dernière intervention chirurgicale
Évaluations spécifiques à l'étude CLIMES – CIRCULATE-4											
Choix de la stratégie chirurgicale	X										
Points de prélèvement sanguin	BS ₀		BS _{PREOP}		BS _{POSTOP1}		BS _{PREOP}		BS _{POSTOP2}		BS _{FU}
Prélèvement d'échantillons de tissus tumoraux et non tumoraux				X				X			

Abréviations : BS = échantillon de sang, BS₀ = ligne de base, BS_{PREOP1/2} = 7 jours préopératoires, BS_{POSTOP1/2} = 5 à 10 jours postopératoires, BS_{FU} = suivi (4 mois ±1 mois de la dernière chirurgie), CT : chimiothérapie

* Uniquement pour les patients pour lesquels une stratégie chirurgicale en deux temps (hépatectomie inverse ou en deux temps) a été choisie à l'inclusion

Calendrier des données collectées dans le cadre de la norme de soin

	Inclusion	Neoadjuvant CT	Pre-operativ e	Chirurgie 2-5 semaines après la CT préopératoire	Post-operative	CT d' intervalle ^s	Pre-operativ e	Chirurgie ^s <6 semaines après la CT d'intervalle	Post-operative	CT adjuvante	Suivi		
	21 jours avant la CT préopératoire ou la 1ère chirurgie		Dans les 28 jours avant la chirurgie		Dans les 5-10 jours après la chirurgie		Dans le 28 jours avant la chirurgie		Dans les 5-10 jours après la chirurgie		4 mois ± 1 mois après la dernière chirurgie	12 mois après la dernière chirurgie	Maximum 2 ans après la dernière chirurgie du patient ou jusqu'au décès
Standard of care Assessments													
consentement	X												
Critère d'éligibilité	X												
Demographies	X												
Statut vital											X	X	X
Signes vitaux	X		X				X						
Histoire medical et chirurgical	X												
Histoire du cancer ^a	X												
ECOG PS	X		X				X			X			
Evaluation tumorale	X		X				X						
Bilan biologies ^b	X		X		X		X		X	X	X ^c	X ^c	

	Inclusion		Pre-operativ e		Post-operative		Pre-operativ e		Post-operative		Suivi		
	21 jours avant la CT préopératoire ou la 1ère chirurgie	Neoadjuvant CT	Dans les 28 jours avant la chirurgie	Chirurgie 2-5 semaines après la CT préopératoire	Dans les 5-10 jours après la chirurgie	CT d' intervalle ^s	Dans le 28 jours avant la chirurgie	Chirurgie ^s <6 semaines après la CT d'interval	Dans les 5-10 jours après la chirurgie	CT adjuvante	4 mois ± 1 mois après la dernière chirurgie	12 mois après la dernière chirurgie	Maximum 2 ans après la dernière chirurgie du patient ou jusqu'au décès
Compte rendu opératoire					X				X		X ^d	X ^d	
Survie et statut tumoral (réponse / progression)													X
Collecte de données sur le traitement de chimiothérapie - pas de visite spécifique prévue		Data ^e				Data ^e				Data ^e			

Abréviations : CT, chimiothérapie ; ECOG PS, statut de performance du Eastern Cooperative Oncology Group ; Critères d'évaluation de la réponse RECIST dans les tumeurs solides ; BS = échantillon de sang, BS0 = Baseline, BS_{PREOP1/2} = 7 jours pré-opératoire, BS_{POSTOP1} et BS_{POSTOP2} = 5 à 10 jours post-opératoire, BS_{FU} = suivi

a Examen des antécédents médicaux et chirurgicaux concernant les maladies concomitantes, autres que le cancer

b Bilans biologiques : Biochimie : albumine, lactate déshydrogénase (LDH), bilirubine, phosphatase alcaline (ALP), alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST), antigène carcinoembryonnaire (ACE) ; Hématologie : formule sanguine complète, plaquettes (y compris numération absolue des neutrophiles et lymphocytes)

c Uniquement ACE

d Complications postopératoires à 90 jours

e Date du premier et date du dernier cycle, nombre total de cycles reçus, nom du médicament administré