

BIOMARQUEURS France

Observatoire national des patients porteurs d'un CBNPC bénéficiant d'un test moléculaire
sur les plateformes labellisées

SYNOPSIS

Type d'étude : cohorte prospective, nationale, multicentrique.

Rationnel : L'individualisation des stratégies thérapeutiques constitue l'avenir de la prise en charge des patients présentant un cancer. En effet, les progrès des techniques de biologie, les connaissances sur les mécanismes de la cancérogénèse ainsi que le nombre de molécules en développement fournissent des pistes de plus en plus nombreuses pour adapter individuellement le traitement de ces malades. Néanmoins, passer de l'échelle de la recherche, translationnelle ou clinique, à l'application clinique en routine impose une organisation nationale de screening biologique (tests théranostiques), c'est le cas avec le soutien de l'Institut National du Cancer (INCa) à 28 plateformes de génétique moléculaire. A cet égard, plus de 15 000 cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) seront probablement analysés sur ces plateformes en 2012, ce qui constitue une cohorte unique à l'échelle internationale. L'objectif de ce projet est de décrire les caractéristiques cliniques et moléculaires combinées de ces tumeurs qui auront été analysées en routine au plan moléculaire. Ce projet propose de manière pragmatique une méthodologie de recueil des données cliniques et un guide des premières analyses qui pourront être réalisées sur cette base de données afin de valoriser dès la fin 2012 l'investissement consenti par les pouvoirs publics pour la réalisation des analyses à une échelle nationale.

Objectif principal :

Analyse descriptive de la prévalence des 7 anomalies moléculaires dont l'analyse systématique a été financée par l'INCa (mutations de EGFR, K-Ras, BRAF, HER2, PI3KCA et réarrangement ALK) et des caractéristiques cliniques associées à ces anomalies sur une cohorte de patients porteurs d'un CBNPC ayant bénéficié d'une analyse par plateformes hospitalières de génétique moléculaire.

Objectifs secondaires

- Analyse du nombre de patients recevant une thérapie personnalisée sur la base d'une anomalie moléculaire identifiée au travers des plateformes
- Corrélation des anomalies moléculaires entre elles (afin de valider ou non le concept de mutations exclusives)
- Corrélations entre les anomalies moléculaires et la décision thérapeutique (individualisation réelle du traitement ?)
- Corrélations entre les anomalies moléculaires et les données de survie

Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), PARIS.

Investigateur principal : Pr Fabrice BARLESI, Service d'Oncologie Multidisciplinaire & Innovations Thérapeutiques - Hôpitaux de Marseille - Hôpital Nord - MARSEILLE.

Population de l'étude : Chaque patient porteur d'un CBNPC pour lequel une demande d'analyse moléculaire aura été faite par l'une des 28 plates-formes régionales de génétique moléculaire.

Nombre d'inclusions attendues : recueil exhaustif dans la période des 12 mois (vraisemblablement plus de 12000 prélèvements, selon les estimations de l'année 2010).

Durée : période d'inclusion d'1 an

Plan d'étude :

- Les médecins font les demandes d'analyse moléculaire à l'une des 28 plateformes régionales de génétique moléculaire
- les plateformes incluront chaque patient pour lequel une demande d'analyse moléculaire est faite en transmettant le compte-rendu d'analyses à l'IFCT au moyen d'un numéro de fax sécurisé (09 72 28 05 29) relié à une boîte de messagerie électronique dédiée (analyses@biomarqueurs-france.fr) à laquelle seules les personnes autorisées auront accès
- un personnel formé dédié et tenu au secret professionnel saisit les données des comptes-rendus dans une base extranet BIOMARQUEURS France sécurisée
- un courrier postal et un e-mail le cas échéant informera le médecin de l'existence de l'étude, de la nécessité de sa participation au recueil des données cliniques, ainsi que les modalités pratiques de transmission des données cliniques (connexion à l'extranet sécurisé pour saisir les données clinique à l'inclusion, au suivi à 3 mois et à 12 mois)

Données recueillies et justification

- o données d'identification de la plateforme
- o données d'identification du médecin demandeur de l'analyse (coordonnées postales et surtout électroniques car l'adresse email servira d'identifiant pour se connecter à la base BIOMARQUEURS France)
- o nom du pathologiste référent
- o données d'identification du patient (nom, nom de jeune fille (si applicable), prénom, sexe, date de naissance, commune de naissance, code postal de la commune de naissance) ; ces données permettront le recueil des données cliniques des patients via le médecin qui a fait la demande d'analyse. En effet, il n'est pas possible de demander aux plateformes de faire ce travail supplémentaire. Les données complètes d'identification sont indispensables pour effectuer une recherche de statut vital via le fichier national de l'INVS selon la procédure des registres de cancers FRANCIM
- o données démographiques et cliniques (obtenue par le médecin demandeur qui alimente la base BIOMARQUEURS France)
 - origine asiatique des parents (oui/non) : afin que les analyses effectuées tiennent compte de cette variation géographique aussi bien en termes d'incidence que de pronostic
 - statut tabagique (fumeur ou ex-fumeur/non fumeur (<100 cigarettes/vie))
 - pour les femmes : ménopause (oui/non). On définit la ménopause par : âge supérieur à 60 ans et/ou antécédent d'ovariectomie et/ou âge inférieur à 60 ans avec aménorrhée depuis plus de 12 mois et/ou taux de FSH correspondant au taux post-ménopausique, selon le laboratoire
 - *performance status* initial (OMS) : 0 / 1 / 2 / 3 / 4
 - antécédents personnels et familiaux de cancer (oui/non)
 - TNM (classification 2009)
- o type histologique de la tumeur : Epidermoïde / Adénocarcinome / Grandes Cellules / Autre
- o données concernant le(s) prélèvement(s) sur le(s)quel(s) sont faites les analyses (dates, n° de prélèvement, modalité de prélèvement, résultats des analyses pour EGF-R, K-Ras, BRAF, PI3K, HER2, réarrangement ALK)
- o traitements reçus par le patient (chimiothérapie cytotoxique et thérapie ciblée, radiothérapie) et réponse au traitement
- o statut vital du patient : Vivant / Décédé, date associée au statut du patient

Méthode d'analyse des données :

L'analyse des données sera réalisée par la cellule de biostatistiques de l'IFCT qui sera en charge d'un rapport final pour l'INCa. Les associations des résultats moléculaires entre eux, et avec les données cliniques seront testées par le test du Chi2. Les associations ainsi mises en évidence seront testées en analyse multivariée selon un modèle de Cox descendant pas à pas. Les courbes de survie sans progression et de survie globale à la date de point (31/12/2012) seront élaborées selon la technique de Kaplan-Meier, les différences de survie seront testées avec le test du LogRank. Une analyse multivariée

avec correction de Hochberg pour analyses multiples sera effectuée en intégrant dans le modèle les variables pour lesquelles le p de l'analyse univariée sera $< 0,2$.