

## ENCORE ANNEXE 1 – Effets des anesthésiques chez les patients opérés pour un cancer ColoRectal

### Étude ENCORE – Résumé du protocole

Investigateur coordonnateur	Prof. Max Bell, Hôpital universitaire Karolinska, Stockholm, Suède
Titre	Effets des anesthésiques chez les patients opérés pour un cancer ColoRectal  Études des effets des techniques anesthésiques sur le démarrage de la chimiothérapie adjuvante, et sur les événements précoces et tardifs après une chirurgie pour un cancer colorectal (stade I - III)
Clinicaltrials.gov	NCT04493905
Version du protocole	ENCORE, V1.0 21DEC20
Rationnel et Justification de la recherche	Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent au monde avec une mortalité postopératoire élevée (2 à 6 %) ainsi qu'une faible survie à 5 ans (60 %). Malgré les progrès de la chirurgie et l'utilisation de la chirurgie laparoscopique mini-invasive ces dernières années et la chimiothérapie adjuvante après la chirurgie au stade III (et stade II avancé), le pronostic à long terme ne s'est que légèrement amélioré. L'analgésie péridurale est couramment utilisée dans le cadre de la prise en charge péri-opératoire des patients bénéficiant d'une chirurgie ouverte du cancer colorectal. Il a été démontré que les péridurales réduisent l'inflammation péri-opératoire et préservent la fonction immunitaire, ce qui peut être bénéfique sur la tumorigenèse péri-opératoire. Dans plusieurs études rétrospectives, il a été démontré que l'anesthésie et le choix de l'analgésie améliorent la survie à long terme, mais à ce jour aucune étude randomisée n'a été publiée dans la littérature. De même, les avantages d'une anesthésie avec propofol en comparaison à une anesthésie par inhalation ont récemment été mis en évidence dans la chirurgie du cancer, et de nombreux patients demandent aujourd'hui l'utilisation de la péridurale, d'une anesthésie intraveineuse totale et d'une technique anesthésique loco-régionale pendant la chirurgie, sans preuves claires apportées par des études prospectives dans la littérature.
Objectif principal	Étudier l'effet de la technique anesthésique sur : - A court terme : le délai pour débuter une chimiothérapie adjuvante chez les patients qui doivent recevoir un traitement anticancéreux prévu. - À long terme : le délai de récurrence à 3 ans. (voir section 4.2 pour plus de détails)
Objectifs secondaires	Morbidité postopératoire à J30 Durée de séjour à l'hôpital et nombre de jours à domicile au J30 Événements indésirables liés au traitement anti-cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie)
Indication de l'étude	Patients atteints d'un cancer colorectal de stade I-III (stratification sur le stade et type de cancer) programmés pour une chirurgie curative initiale.
Schémas de l'étude	Étude prospective, multicentrique, internationale, observationnelle et pragmatique.
Nombre de patients attendu	10000 patients dans plus de 200 centres (minimum 40 patients/centre)
Critères d'inclusions	Âge > 18 ans ASA I-III

	Patient programmé pour une chirurgie (planifiée) de cancer colorectal stade I-III (ouvert ou mini-invasif) Information et non opposition du patient
Critères d'exclusion	-Maladie rénale ou hépatique non contrôlée, insuffisance cardiaque restrictive (limitation de la mobilité) ou cardiopathie ischémique (ASA IV-V) -Troubles de la parole, du langage ou des troubles cognitifs ne permettant pas au patient d'être informé et d'exprimer sa non opposition pour participer. -Cancer colorectal stade IV
Exposition	Il s'agit d'une étude observationnelle, aucune intervention ne sera effectuée. Le type d'anesthésie régionale (péridurale vs sans péridurale) ou d'anesthésie générale (intraveineuse totale ou inhalation) sera considéré comme l'exposition.
Critère de jugement principal	- Délai pour commencer la chimiothérapie adjuvante prévue (postopératoire) (nombre de jours après la chirurgie) - Délai de récurrence du cancer à 3 ans (voir section 4.2 pour plus de détails)
Critères de jugement secondaires	- Pourcentage de complications dans les 30 jours suivant la chirurgie, selon la classification Clavien-Dindo - Autres événements indésirables survenus dans les 30 jours et non inclus dans la classification de Clavien-Dindo - Durée de l'hospitalisation définie comme le nombre de jours entre la chirurgie initiale et le retour à domicile - Nombre de jour à domicile entre J0 et J30 (JAD-30) après la chirurgie initiale. - Évènements indésirables liés aux traitements anti-cancéreux
Considération statistique	Début de la chimiothérapie adjuvante : Nombre de patients qui peuvent débuter la chimiothérapie parmi les patients devant recevoir un traitement anticancéreux prévu. Des études antérieures ont montré qu'un taux approximatif de 15 % des patients ne pouvaient pas débuter une chimiothérapie adjuvante dans les 8 semaines après la chirurgie. Notre hypothèse est que la réalisation d'une péridurale (versus la non réalisation de péridurale) ou l'utilisation de propofol (versus anesthésie par inhalation) va diminuer ce pourcentage à 10%. Ainsi, nous estimons que 1830 patients sont nécessaires pour avoir 90% de chance avec une significativité à 5% de montrer une diminution du délai de l'instauration de la chimiothérapie > 8 semaines de 15 % dans le groupe sans épidurale (ou anesthésie par inhalation) à 10% dans le groupe avec épidurale (ou anesthésie totale par voie veineuse). Si 30% des patients présentent un cancer de stade I (qui ne nécessitent pas un traitement adjuvant), la taille de l'échantillon nécessaire devra être augmenté de 30%, donc approximativement jusqu'à 2500 patients pour évaluer le critère de jugement principal : délai de début d'une chimiothérapie adjuvante (<ou> 8 semaines) chez les patients qui doivent recevoir un traitement anticancéreux prévu.
Calendrier de l'étude	Premier patient recruté : 3 <sup>ème</sup> trimestre 2021 Dernier patient recruté : 2 <sup>ème</sup> trimestre 2023