



CLIMAT - PRODIGE 30

Etude de phase III randomisée évaluant l'Intérêt de la colectomie première chez les patients porteurs d'un cancer colique asymptomatique avec métastases hépatiques synchrones non résécables d'emblée

Essai Inter-groupe : FFCD – UNICANCER – FRENCH - GERCOR

Coordonnateur scientifique

Pr. Mehdi KAROUI
Service de Chirurgie Digestive et Hépato-Bilio-Pancréatique
Assistance Publique Hôpitaux de Paris
Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière
Institut Universitaire de Cancérologie Pierre et Marie Curie (Université Paris VI)
42-83 Bd de L'hôpital, 75013 Paris
Tel : 01-42-17-56-51 / Fax : 01-42-17-56-13
Email : mehdi.karoui@psl.aphp.fr

Co-Coordonnateur scientifique

Pr. Iradj Sobhani
Service d'Hépatogastroentérologie
Assistance Publique Hôpitaux de Paris
CHU Henri Mondor
Université Paris Est Créteil (UPEC)
51 av du Maréchal Delattre de Tassigny
94000 Créteil
Tel : 01-49-81-43-58 / Fax : 01-49-81-23-52
Email : iradj.sobhani@hmn.aphp.fr

PROMOTEUR : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris,
Carré historique de l'Hôpital Saint-Louis,
porte 23, 1 avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris cedex 10

Chef de projet APHP : Didier Bouton

Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)
Tel : 01 44 84 17 44 – Fax : 01 44 84 17 88
E-mail : didier.bouton@sls.ap-hop-paris.fr

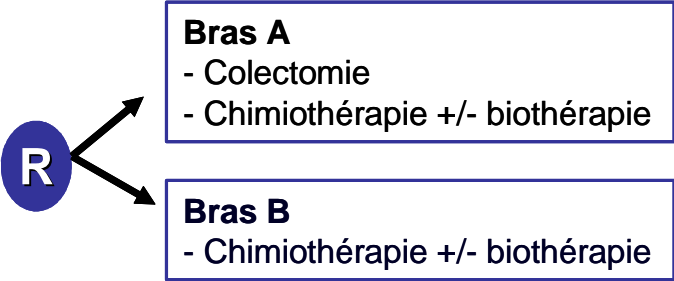
Coordination URC Pitié Salpêtrière : Anne Bissery

Unité de recherche clinique
Tel : 01 42 16 24 32
E.mail anne.bissery@psl.aphp.fr

Etude CLIMAT : Synopsis

Titre	Intérêt de la colectomie première chez les patients porteurs d'un cancer colique asymptomatique avec métastases hépatiques synchrones non résécables d'emblée CLIMAT (Colectomy in patients with Liver Metastases and Asympatomatic Tumor)
Objectifs	Déterminer l'impact de la colectomie première sur la survie globale à 2 ans et sur la qualité de vie des patients porteurs d'un cancer colique asymptomatique avec des metastases hépatiques synchrones non résécables d'emblée
Rationnel	<p>Au moment du diagnostic, 20-25% des patients avec un cancer colorectal (CCR) ont des métastases hépatiques synchrones (MHS) et dans la majorité des cas (80-90%), les métastases sont non résécables. Chez un patient porteur d'un cancer colique asymptomatique avec MHS non résécables, l'intérêt de la résection première de la tumeur primitive (TP) avant de mettre en route la chimiothérapie est débattu. Aucune étude randomisée ne permet de répondre à cette question.</p> <p>L'attitude revendiquée par certaines équipes était de proposer la colectomie première pour prévenir le risque de complications liées à la TP sous chimiothérapie (saignement, occlusion, perforation). Cependant, les progrès récents de la chimiothérapie ont permis d'améliorer significativement la médiane de survie des patients porteurs d'un CCR métastatique la faisant passer de 9 à 12 mois avec le 5FU seul à près de 24 mois avec des drogues cytotoxiques associées aux thérapies ciblées. Ces drogues ont également démontré leur efficacité sur la TP diminuant ainsi le risque de complications liées à la TP en place chez les patients métastatiques traités par chimiothérapie première.</p> <p>L'impact de la stratégie sur la survie n'a jamais été correctement évalué. Les études publiées sont non randomisées, majoritairement monocentriques, rétrospectives, donnent peu d'informations sur la chimiothérapie et comparent des patients de pronostic hétérogène. Malgré ces limites, la resection première de la TP est un facteur indépendant de bon pronostic en analyse multivariée dans la majorité de ces études. L'amélioration de la survie après colectomie pourrait être attribuée au rôle de la TP dans le développement d'un environnement angiogénique propice à la croissance métastatique dans le parenchyme hépatique péri-tumoral. Par ailleurs, l'impact de la stratégie (colectomie première vs. chimiothérapie, tumeur primitive en place) sur la qualité de vie n'a jamais été évalué.</p>
Type d'étude	Etude multicentrique randomisée de phase III
Objectif principal	Survie globale à 2 ans: intervalle de temps entre la date de randomisation et la date du décès, avec un recul minimal de 2 ans.

Objectifs secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie (questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-CR29) dans les 2 bras - Taux de complications de la tumeur primitive (occlusion, hémorragie, abcès, péritonite) dans le bras B - Tolérance du traitement par chimiothérapie (toxicité grade 3-4) dans les 2 bras - Morbidité post-opératoire (Classification de Clavien Dindo \geq 3) dans le bras A - Taux de réponse objective des métastases (critères RECIST 1.1) dans les 2 bras - Survie Sans Progression (intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de première progression ou le décès) et temps jusqu'à progression des métastases (intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de première progression métastatique dans les 2 bras - Taux de résection R0 dans les 2 bras
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome colique histologiquement prouvé (> de 10 cm de la marge anale) - Tumeur colique non compliquée (occlusion, hémorragie, perforation) - Métastases synchrones hépatiques non résécables - Absence de métastase extra-hépatique - Age \geq 18 ans et \leq 70 ans - Statut OMS 0-1 - Espérance de vie en dehors du cancer > 2 ans - Consentement éclairé <p style="background-color: #003366; color: white; padding: 5px;"><u>Définition de la non résécabilité des métastases hépatiques synchrones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - atteinte des 2 pédicules portaux droit et gauche - atteinte d'un pédicule portal et d'une ou des veines hépatiques controlatérales - atteinte des 3 veines hépatiques - atteinte de tous les segments hépatiques - volume hépatique résiduel de foie sain après hépatectomie estimé à moins de 25-30% (volumétrie hépatique) <p style="background-color: #003366; color: white; padding: 5px;">La non résécabilité sera discutée et validée au sein des RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) de chaque centre investigateur.</p>
Principaux critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du rectum (\leq 10 cm de la marge anale) - Antécédent de chimiothérapie pour la maladie métastatique évolutive - Autre cancer connu évolutif - Métastases hépatiques synchrones résécables d'emblée ou

	<p>potentiellement résécables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Métastases extra-hépatiques (Carcinose péritonéale, métastases pulmonaires) - Tumeur colique compliquée (occlusion, hémorragique, abcès) - Statut OMS ≥ 2 - Dénutrition (albumine < 30 g/l) - Grossesse ou allaitement, Absence de contraception efficace
Traitement	<p>- Bras A : Chirurgie première suivie de chimiothérapie +/- biothérapie</p> <p>La colectomie (par laparotomie ou par laparoscopie) doit se faire dans les 30 jours qui suivent la randomisation selon les règles carcinologiques habituelles. Le type de traitement post-opératoire par chimiothérapie +/- biothérapie est laissé à l'appréciation des praticiens et doit débuter dans les 30 jours qui suivent la chirurgie.</p> <p>- Bras B : Chimiothérapie première +/- biothérapie</p> <p>La composition du traitement est laissée à l'appréciation de l'investigateur. Il doit commencer dans les 30 jours qui suivent la randomisation. Dans ce bras, la résection de la tumeur primitive au cours du traitement sera laissée à l'appréciation de l'investigateur et guidée par la présence de symptômes ou de complications locales liées à la tumeur primitive en place, ou lorsque la maladie métastatique devient résécable sous chimiothérapie.</p> <div data-bbox="560 1238 1399 1541" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;">  <pre> graph LR R((R)) --> A[Bras A - Colectomie - Chimiothérapie +/- biothérapie] R --> B[Bras B - Chimiothérapie +/- biothérapie] </pre> </div> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les deux bras, la résection curative des métastases (et de la tumeur primitive dans le bras B) peut être décidée dès que la maladie est considérée comme résécable. - Dans les deux bras de traitement, la participation à un essai de première ligne métastatique est autorisée sans période d'exclusion.

Analyse statistique

- Calcul de l'effectif

Les hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires sont :

- H0 : il n'y a pas de différence de survie globale entre les deux bras ;
- H1 : il existe une différence de survie globale significative entre les deux bras ; une amélioration de 15 % de la survie globale à 2 ans (HR = 0,65, 40% à 55%) est attendue pour démontrer une différence de survie.

Avec un risque α bilatéral de 5 %, il est requis d'observer 180 décès pour mettre en évidence une différence de survie globale avec une puissance de 80 % ($\beta = 0,20$) selon l'hypothèse alternative H1 définie. Avec un recrutement de 15 patients/mois durant 19 mois, et un suivi minimal de 28 mois (un peu plus de 2 ans), et en tenant compte d'un taux de 5 % de perdus de vue, **278 patients** devront être inclus au total.

Une analyse intermédiaire du critère de jugement principal, prise en compte dans le calcul d'effectif, est planifiée en utilisant l'alpha-spending function avec des frontières établies selon la méthode de O'Brien-Fleming. Le but de cette analyse intermédiaire est de mettre en évidence précocement la différence de survie entre les deux bras.

Cette analyse intermédiaire est planifiée quand 50 % des décès seront observés (90 décès soit environ 40 mois après l'inclusion du premier patient).

Au cours de cette analyse intermédiaire, si aucune différence n'est démontrée, la puissance conditionnelle sera calculée (ie probabilité d'obtenir un résultat positif en fin d'étude d'après le hazard ratio estimé à l'analyse intermédiaire). En fonction de la puissance conditionnelle obtenue, une adaptation du nombre de sujets nécessaires pourra être effectuée en utilisant une méthode dite d'essai adaptatif (Wassmer, Biom J, 2006).

La durée totale de l'étude est de 47 mois soit environ 4 ans.

- Randomisation

Elle sera effectuée par minimisation selon les critères de stratification suivants :

- le centre,
- le degré d'envahissement métastatique hépatique (< 50% vs. \geq 50%),
- le nombre de métastases hépatiques (\leq 4 vs. > 4),
- le taux de LDH (NI vs. élevé)
- le taux d'ACE initial (\leq 50 ng/ml vs. > 50 ng/ml)

- Analyse de sous-groupes

La comparaison des bras de traitement sera effectuée, de manière secondaire, en retenant, pour le bras A, les patients ayant réellement bénéficié d'une chimiothérapie après la colectomie et, pour les deux bras, les patients qui ont été traités par thérapie ciblée. D'autres analyses en sous-groupes seront effectuées suivant les facteurs pronostiques majeurs.

- Méthodes

Toutes les analyses seront réalisées en intention de traiter (ensemble des patients inclus dans l'essai quels que soient leurs critères d'éligibilité et le traitement reçu).

Les descriptions des différentes mesures de réponse tumorale, de toxicité et des autres variables médico-cliniques se feront à l'aide de moyennes (écart type), médianes et étendues (variables continues) et fréquences et pourcentages (variables catégorielles); les comparaisons seront effectuées par des test de Student t, Anova ou Kruskal Wallis et Wilcoxon pour les variables quantitatives ou de chi 2 et de Fisher pour les variables qualitatives.

Après description du nombre d'événements selon le bras de traitement, la survie globale sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et sera comparée selon le bras de traitement à l'aide du test du Log-Rank stratifié (en ne retenant pas le centre dans les critères de stratification). Le hazard ratio et son intervalle de confiance à 95 % seront estimés à l'aide d'un modèle de Cox univarié et l'hypothèse des risques proportionnels sera testée (graphiquement).

Pour tester l'effet du bras de traitement en tenant compte de facteurs pronostiques ou de confusion non pris en compte lors de la randomisation, une analyse multivariée par modèle de Cox sera réalisée, en retenant les facteurs dont l'effet sur la survie aura été démontré à l'aide d'un modèle de Cox univarié ($p \leq 0.10$). Elle inclura, en plus du bras de traitement et des facteurs de stratification :

- l'administration d'une biothérapie,
- les critères cliniques et médicaux du bilan pré thérapeutique,
- les critères de qualité de vie.

- Qualité de vie

Elle sera évaluée à l'inclusion, avant la chirurgie puis 1 mois après la chirurgie, dans le bras colectomie première et avant et à la fin de la chimiothérapie dans le bras chimiothérapie première puis tous les 6 mois dans les 2 bras. Les dimensions ciblées sont la santé globale, le fonctionnement physique et mental, la fatigue et la douleur du QLQ-

	<p>C30 et les dimensions du CR29. Une différence de score de plus 5 points sera considérée comme la plus petite différence ayant un sens clinique. Le temps jusqu'à détérioration définitive d'un score de qualité de vie par rapport à l'inclusion sera estimé et défini comme le délai entre l'inclusion et la diminution du score ≥ 5 points sans amélioration ultérieure ≥ 5 points, ou le décès ; les patients vivants sans diminution du score ≥ 5 points ou avec diminution ≥ 5 points suivie d'une amélioration ≥ 5 points seront censurés à la date de dernière évaluation de la qualité de vie.</p>
Durée de l'étude	<p>Avec un recrutement de 15 patients/mois durant 19 mois, et un suivi minimal de 28 mois (un peu plus de 2 ans), et en tenant compte d'un taux de 5 % de perdus de vue, 278 patients devront être inclus au total. L'analyse finale sera effectuée 28 mois après la dernière inclusion. La durée totale de l'étude est approximativement de 4 ans.</p>
Etude ancillaire	<p>Un prélèvement sanguin et fécal seront effectués à T0 au moment de la randomisation (synopsis études ancillaires spécifique)</p>