

Synopsis

Titre	CELL (Colectomy for cancer in the Elderly by Laparoscopy or Laparotomy), Essai contrôlé de phase III multicentrique comparant la laparoscopie à la laparotomie pour la chirurgie du cancer du côlon chez les sujets âgés de plus de 75 ans
Promoteur	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Coordinateur Co-coordonateur	Dr Gilles Manceau, MD. AP-HP, Pitié-Salpêtrière hospital Dr Antoine Brouquet, MD-PhD. AP-HP, Bicêtre hospital
Coordinateurs pour la gériatrie	Pr. Marc Verny, MD-PhD. AP-HP, Pitié-Salpêtrière hospital Dr Pascal Chaibi, MD-AP-HP, Charles Foix hospital
But	Déterminer si la voie d'abord laparoscopique améliore la morbidité globale postopératoire par rapport à la laparotomie chez les patients âgés de plus de 75 ans opérés d'un cancer du colon non compliqué
Rationnel	<p>La voie d'abord recommandée pour la chirurgie du cancer du côlon est la laparoscopie [1]. Plusieurs études de phase III ont démontré qu'à résultats oncologiques identiques, la laparoscopie diminuait la consommation d'antalgiques, la durée de reprise du transit et la durée d'hospitalisation par rapport à la laparotomie [2-7]. Cependant dans ces études, l'âge médian des malades inclus ne dépassait pas 71 ans.</p> <p>Hors le cancer du côlon est une pathologie du sujet âgé. Alors que les personnes de plus de 75 ans ne représente que 9% de la population française, plus de 65% des patients pris en charge pour ce type de cancer appartiennent à cette classe d'âge, et cette proportion va s'accroître dans le futur compte tenu du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie. Les sujets âgés sont plus souvent dénutris, ont moins de réserves physiologiques et plus de comorbidités que les patients plus jeunes. La chirurgie par voie ouverte chez ces patients est associée à une mortalité et une morbidité plus importantes, avec notamment plus de complications cardiovasculaires et pulmonaires [8].</p> <p>A ce jour, l'intérêt de l'approche laparoscopique chez les sujets âgés n'a pas été clairement évalué et aucune étude randomisée dédiée n'a été réalisée pour comparer la morbidité après chirurgie du cancer du côlon par laparoscopie ou par laparotomie chez les personnes âgées. En pratique clinique, il semble que la laparoscopie soit sous-utilisée dans cette population. Cependant, dans la littérature, cette approche semble améliorer les résultats postopératoires chez les patients de plus de 75 ans, principalement en diminuant la morbidité médicale et les complications infectieuses. Mais les études ayant comparé ces 2 voies d'abord étaient rétrospectives et de faibles effectifs [9-10].</p> <p>Ainsi, une étude multicentrique randomisée évaluant les résultats post-opératoires spécifiquement chez les patients âgés opérés d'un cancer du côlon à visée curative par laparoscopie ou par laparotomie est nécessaire. Si notre étude confirme la supériorité de la laparoscopie, elle permettrait d'améliorer la prise en charge chirurgicale de cette population, qui représentera la grande majorité des patients traités pour un cancer du côlon dans les années à venir.</p>
Conception de l'étude	Essai de phase III, national, multicentrique, randomisé, en ouvert
Objectif principal	Morbidité globale postopératoire définie comme toute complication survenant dans les 30 jours suivant l'intervention
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité postopératoire à 30 jours et à 90 jours dans les 2 bras - Taux de readmission dans les 30 jours après la sortie de l'hôpital dans les 2 bras - Qualité de la résection chirurgicale (nombre de ganglions examinés, taux de résection R0, qualité de la résection mésocolique) dans les 2 bras - Qualité de vie liée à la santé (questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-CR29) dans les 2 bras, évaluée en préopératoire et à 3 mois postopératoire - Evolution des scores gériatriques dans les 2 bras (MMS, échelle ADL, échelle

	IADL, échelle GDS et test TGUG), évalués en préopératoire et à 3 mois postopératoire
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 75 ans - Adénocarcinome du côlon (> 15 cm de la marge anale) histologiquement prouvé ou polype colique non résectable endoscopiquement - Tumeur colique non compliquée (pas de suspicion en préopératoire d'envahissement des structures adjacentes (cT4) au scanner, de perforation tumorale, de tumeur occlusive, d'abcès ou de saignement important) - Pas d'antécédent de cancer colorectal au cours des 5 dernières années - Pas de carcinose péritonéale au scanner - Patient capable de répondre à un questionnaire, seul ou avec aide - Patient ayant signé un formulaire de consentement éclairé avant la randomisation - Evaluation gériatrique globale positive et score MMS (Mini Mental Score) \geq 15
Main exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du rectum (\leq 15 cm de la marge anale) - Tumeur localement avancée (cT4) ou compliquée nécessitant une résection étendue ou une chirurgie en urgence - Cancer colorectal synchrone - Nécessité de gestes chirurgicaux associés à la résection colique, y compris un geste de resection ou niveau de métastases hépatiques. - Contre-indication absolue à l'anesthésie générale ou au pneumopéritoine prolongé - Patient ne pouvant tolérer une chirurgie colique d'après l'évaluation gériatrique globale - Espérance de vie estimée à moins de 6 mois - Patient sous tutelle - Autre cancer actif connu (sauf cancer de la peau autre que le mélanome) - Patient non affilié à un régime de sécurité sociale
Traitement	<p>Tous les patients susceptibles d'être inclus auront une évaluation gériatrique globale dans les 30 jours précédant la randomisation, avec au moins la réalisation des test suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MMS (Mini Mental State) - échelle ADL (Activities of Daily Living) - échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) - échelle de depression gériatrique GDS (Geriatric Depression Scale) - test TGUG (Timed Get-up-and-go test) <p>- Bras A: Chirurgie par laparoscopie: le site d'extraction de la pièce est laissé à la discrétion du chirurgien. Pour les colectomies gauches, l'anastomose colorectale doit être réalisée sous contrôle laparoscopique. Pour les colectomies droites, l'anastomose est réalisée en extracorporelle.</p> <p>- Bras B: Chirurgie par laparotomie: les colectomies droites pouvant être réalisées par laparotomie médiane ou transverse droite</p> <pre> graph LR A["Patient ≥ 75 ans Cancer du côlon Intervention électorive"] --> B((R)) B --> C["Bras A - Colectomie par laparoscopie"] B --> D["Bras B - Colectomie par laparotomie"] </pre>
Analyse statistique	<p>- Taille de l'échantillon</p> <p>Les hypothèses pour le calcul d'effectif sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H0: il n'y a pas de différence de morbidité postopératoire globale entre les deux bras; - H1: il existe une différence significative, avec des morbidités globales estimées à 20% et 35% respectivement dans les groupes laparoscopie et laparotomie. <p>Avec un risque α bilatéral de 5% et une puissance de 80% ($\beta = 0,20$) comme hypothèse alternative H1, 276 patients seront inclus au total (138 patients dans chaque bras).</p>

	<p>- Randomisation Les patients seront répartis au hasard dans l'un des deux bras de traitement avec un rapport de 1:1. Cette randomisation sera effectuée par minimisation sur plusieurs critères de stratification:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le centre - La localisation de la tumeur colique (côlon droit vs. côlon gauche, par rapport à l'angle colique gauche) - Les cancers du côlon de stade IV - L'âge (75-85 ans vs. >85 ans) <p>- Analyses Il s'agit d'un essai en intention de traiter (tous les patients inclus dans le groupe laparoscopie et nécessitant une conversion en laparotomie seront inclus pour l'analyse dans le groupe laparoscopie).</p>
<p>Références</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1- http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-3.pdf 2- Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med. 2004 May 13;350(20):2050-9. 3- Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM; COlon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. Lancet Oncol. 2005 Jul;6(7):477-84. 4- Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005 May 14-20;365(9472):1718-26. 5- Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. Lancet Oncol. 2009 Jan;10(1):44-52. 6- Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr, Hellinger M, Flanagan R Jr, Peters W, Nelson H; Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. Ann Surg. 2007 Oct;246(4):655-62; discussion 662-4. 7- Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2010 Nov;97(11):1638-45. 8- Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet. 2000 Sep 16;356(9234):968-74. 9- Allardyce RA, Bagshaw PF, Frampton CM, Frizelle FA, Hewett PJ, Rieger NA, Smith JS, Solomon MJ, Stevenson AR; Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study Group. Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study shows that elderly patients may benefit from lower postoperative complication rates following laparoscopic versus open resection. Br J Surg. 2010 Jan;97(1):86-91. 10- Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliani W, Di Carlo V. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. Dis Colon Rectum. 2008 Mar;51(3):296-300.