

SYNOPSIS – PROTOCOLE N° AFU-GETUG 25 / UC_0160/1406

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : AFU-GETUG 25 / UC_0160/1406	
VERSION (N° ET DATE) : V2.0_17.03.16	
TITRE DE L'ESSAI : Etude prospective de phase II d'évaluation d'une prise en charge multimodale des métastases ganglionnaires inguinales des carcinomes épidermoïdes du pénis par lymphadénectomie bilatérale et chimiothérapie TIP (paclitaxel, ifosfamide et cisplatine)	
TITRE ABREGE : AFU-GETUG 25 _ MEGACEP	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Pr Jérôme RIGAUD Praticien Hospitalier, Urologue Service d'Urologie Hôtel-Dieu, CHU de Nantes 1 place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes Tél. : + 33 (0)2 40 08 39 10 Fax : + 33 (0)2 40 08 39 22 jrigaud@chu-nantes.fr	
INVESTIGATEUR CO-COORDONNATEUR : Pr Stéphane CULINE Service d'Oncologie Médicale Hôpital St Louis 1, Avenue Claude Vellefaux 75010 Paris Tél. : + 33 (0)1 49 81 45 24 Fax : + 33 (0)1 49 81 25 89 E-mail : stephane.culine@sls.aphp.fr	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 15	NOMBRE DE PATIENTS : 37

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR
NOM DE L'ORGANISME : UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER : MME MURIEL HABIBIAN Tél : + 33 (0)1 76 64 78 07 m-habibian@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
INDICATION : Tumeur du pénis
METHODOLOGIE : Etude prospective de phase II, multicentrique nationale, non-contrôlée, non randomisée évaluant la survie sans récurrence ganglionnaire locorégionale après une chimiothérapie périopératoire chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du pénis pN+ présentant des métastases ganglionnaires inguinales.

OBJECTIF PRINCIPAL :

Evaluation du taux de survie sans récurrence ganglionnaire locorégionale (inguinale et iliaque) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du pénis pN+ présentant des métastases ganglionnaires inguinales après un traitement associant une chimiothérapie TIP adjuvante ou néoadjuvante au curage ganglionnaire inguinal.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

- Evaluation du taux de réponses complètes à la chimiothérapie (stérilisation tumorale) à 24 mois pour les patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante
- Evaluation du taux de survie sans récurrences ganglionnaire locorégionale à 3 ans
- Evaluation du taux de survie sans récurrences métastatiques à 3 ans
- Evaluation du taux de survie globale spécifique à 3 ans
- Evaluation du taux de survie globale à 3 ans
- Evaluation de la toxicité de la chimiothérapie
- Evaluation de la qualité de vie

OBJECTIF(S) DES ETUDES TRANSLATIONNELLES :

- Intérêt de la surveillance par dosage sanguin du SCC (Squamous Cell Carcinoma) et du Cyfra-21
- Recherche de marqueurs tissulaires pronostiques de la réponse au traitement et de la survie globale
- Intérêt et de la fiabilité du PET-scan pour le bilan d'extension ganglionnaire évaluées par la sensibilité et la spécificité du PET-scan

CRITERES D'INCLUSION :

1. Tumeur du pénis histologiquement prouvée quel que soit le traitement initial de la tumeur pénienne : chirurgie conservatrice ou amputation ou curiethérapie,
2. Une ou des adénopathies palpées et mobiles (stade cN1 et cN2) et quel que soit le stade T,
Ou
si pas d'adénopathie inguinale palpée (cN0), tumeur à risque d'envahissement ganglionnaire \geq pT1b et / ou Grade 2,
3. Atteinte ganglionnaire métastatique
4. Patients M0 ou Mx,
5. Age \geq 18 ans,
6. ECOG 0-1,
7. Leucocytes \geq 1.5 G/L,
8. Hémoglobine \geq 9 g/dL,
9. Plaquettes \geq 100 000/mm³,
10. Calcémie et Natrémie normales,
11. Fonction hépatique : ASAT et ALAT \leq 1.5 LNS ; bilirubine totale \leq 1.5 LNS (\leq 3 x LNS en cas de maladie de Gilbert); PAL < 2 LNS,
12. Fonction rénale : Clairance de la créatinine \geq 60 mL/mn (calculée par la méthode MDRD),
13. FEVG > 50%,
14. Patients ayant reçu et lu la note d'information et signé le consentement,
15. Patients en âge de procréer acceptant d'utiliser deux méthodes de contraception (une pour le patient et une pour la partenaire) pendant toute la durée de l'étude et pendant 6 mois après la dernière administration du traitement,
16. Patients capables de se conformer aux exigences du protocole (visites prévues, plan de traitement, examens cliniques, paracliniques et biologiques et toutes autres procédures prévues au protocole),
17. Patients bénéficiant d'un régime de sécurité sociale.

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Une ou des adénopathies inguinales fixées (patients cN3)
2. Une ou des adénopathies iliaques (y compris par imagerie) (patients cN3)
3. Patients pN3
4. Chimiothérapie antérieure pour le carcinome épidermoïde du pénis,
5. Contre-indication à la chimiothérapie ou hypersensibilité connue au cisplatine, à l'ifosfamide ou au paclitaxel,
6. Patients traités par phénytoïne,
7. Patients présentant une hypoacousie > grade 1 (selon les CTC-AE V4.03)
8. Patients présentant une pathologie cardio-respiratoire contre-indiquant l'hyperhydratation,
9. Antécédents de cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion dans l'essai autre qu'un baso-cellulaire cutané,
10. Patient ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant l'inclusion,
11. Patients déjà inclus dans un autre essai thérapeutique ou ayant reçu un traitement expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'essai,
12. Patients privés de leur liberté ou sous protection judiciaire y compris sous tutelle,
13. Toute évidence, selon l'investigateur, d'une maladie systémique sévère ou non contrôlée ou toute autre maladie chronique ou aigue qui serait incompatible avec la participation du patient à cet essai,
14. Patients immunodéficients y compris avec une séroposivité connue pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),
15. Patients présentant une altération mentale qui empêcherait la compréhension du protocole ou présentant un état psychologique, des conditions familiales, sociologiques ou géographiques qui ne permettraient pas la compliance au protocole et au suivi prévu ou toute condition qui, selon l'investigateur, empêcherait la participation du patient à l'essai. Ces conditions doivent être évaluées avant l'inclusion des patients.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Taux de survie sans récurrence ganglionnaire locorégionale à 24 mois évaluée par échographie inguinale.

Le taux de survie sans récurrence ganglionnaire locorégionale à 24 mois est basé sur la proportion de succès (patient sans récurrence à 24 mois évalués par échographie inguinale).

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

- Taux de réponse complète définie par une absence de tumeur résiduelle (stérilisation tumorale) sur la pièce du curage ganglionnaire après la chimiothérapie néo-adjuvante en cas de cytoponction ganglionnaire positive avant la chimiothérapie
- Survie sans récurrence ganglionnaire locorégionale à 3 ans
- Survie sans métastase à 3 ans
- Survie globale spécifique à 3 ans
- Survie globale à 3 ans
- Taux de toxicité de la chimiothérapie sera évaluée selon les CTC-AE V4.03
- Evaluation de la qualité de vie (questionnaire QLQ-C30 v3)

Le taux de réponse complète pour les patients en chimiothérapie néo-adjuvante est défini comme le taux de patients ne présentant pas de cellule tumorale résiduelle (stérilisation tumorale) sur la pièce du curage ganglionnaire, évalué avant la chirurgie.

La survie sans récurrence ganglionnaire locorégionale (SSRGLR) est définie comme étant le délai entre la date d'inclusion et la date de récurrence ganglionnaire locorégionale, ou la date de dernière évaluation (échographie inguinale) pour les patients sans récurrence ganglionnaire locorégionale.

La survie sans métastase (SSM) est définie comme le délai entre la date d'inclusion et la date de survenue de métastases. Les patients sans événement au moment de l'analyse seront censurés à la date du dernier suivi informatif.

La survie spécifique (SS) est définie comme le délai entre la date d'inclusion et la date de survenue du décès suite au cancer du pénis ou d'une complication liée au traitement. Les patients vivants au moment de l'analyse seront censurés à la date du dernier suivi informatif.

La survie globale (SG) est définie comme étant le délai entre la date d'inclusion et la date de survenue du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients vivants au moment de l'analyse seront censurés à la date du dernier suivi informatif.

La toxicité est évaluée selon l'échelle du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03 (http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).

Les effets secondaires seront évalués tous les 21 jours pendant la période de traitement chimiothérapie, puis tous les 3 mois pendant 3 ans post dernier traitement (curage ou chimiothérapie).

La qualité de vie (QdV) sera évaluée en utilisant la version du questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30)

Les questionnaires QLQ-C30 seront complétés par les patients à la baseline, pendant l'administration de la chimiothérapie (V6 C3J42) puis à 6 mois et 1 an pendant la période de suivi.

CRITERE D'EVALUATION DES ANALYSES TRANSLATIONNELLES :

- Facteur pronostique sur les survies du dosage sanguin du SCC (Squamous Cell Carcinoma) et du Cyfra-21 (pour les patients participant à l'analyse translationnelle)
- Corrélation de l'expression de marqueurs tissulaires à la réponse à la chimiothérapie, à la survie sans récurrence ainsi qu'à la survie globale (pour les patients participant à l'analyse translationnelle).
- Evaluation de l'intérêt et de la fiabilité du PET-scan pour le bilan d'extension ganglionnaire évaluées par la sensibilité et la spécificité du PET-scan

Le rôle pronostique du SCC et du Cyfra-21 ainsi que les corrélations de l'expression des marqueurs tissulaires sur les données censurées sont évalués par analyses multivariées réalisées à l'aide de modèles de régression de Cox. Un modèle de régression logistique est utilisé pour les corrélations de l'expression des marqueurs sur la réponse à la chimiothérapie.

L'évaluation de la sensibilité et la spécificité du PET-scan est réalisé par l'estimation de courbes ROC indiquant la sensibilité (proportion des vrais positifs parmi les sujets malades) et la spécificité (la proportion des vrais négatifs parmi les sujets non-malades), l'aire sous la courbe ROC donnant une estimation du pouvoir discriminant de l'imagerie par PET-scan, avec une valeur variant entre 0.5 (Aucune discrimination) et 1 (discrimination parfaite).

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

MEDICAMENTS :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
PACLITAXEL		Solution pour perfusion	IV	175mg/m ²
IFOSFAMIDE		Solution pour perfusion	IV	1.200 g/m ²
CISPLATINE		Solution pour perfusion	IV	25 mg/m ²

(1) Dans le cas de possibilité d'utilisation de médicament générique, indiquer uniquement la DCI, la spécialité est laissée au choix du centre investigateur.

SCHEMA THERAPEUTIQUE :

Chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante à la chirurgie (curage inguinal bilatéral total, modifié ou iliaque) selon la présence ou non de nodules identifiées lors de l'examen clinique.

La chimiothérapie périopératoire administrée sera le protocole **TIP, 4 cycles** au total sont prévus:

- J1: PACLITAXEL 175 mg/m²
- J1 – J2 – J3 : IFOSFAMIDE 1.200 g/m²
- J1 – J2 – J3 : CISPLATINE 25 mg/m²

Chaque cycle est administré toutes les 3 semaines (J1 = J21) au cours d'une hospitalisation de 3 jours.

Des injections sous-cutanées prophylactiques de G-CSF seront réalisées de manière systématique chez les patients âgés de plus de 70 ans et chez les patients pour lesquelles les investigateurs le juge nécessaire.

A la palpation,

- les patients cN⁻ - cNx (tumeur de stade pT1b G2 et cN0 ou cNx quel que soit le stade pT) seront orientés vers un curage (inguinal bilatéral modifié) ou une exérèse du ganglion sentinelle),

Dans le cas du curage :

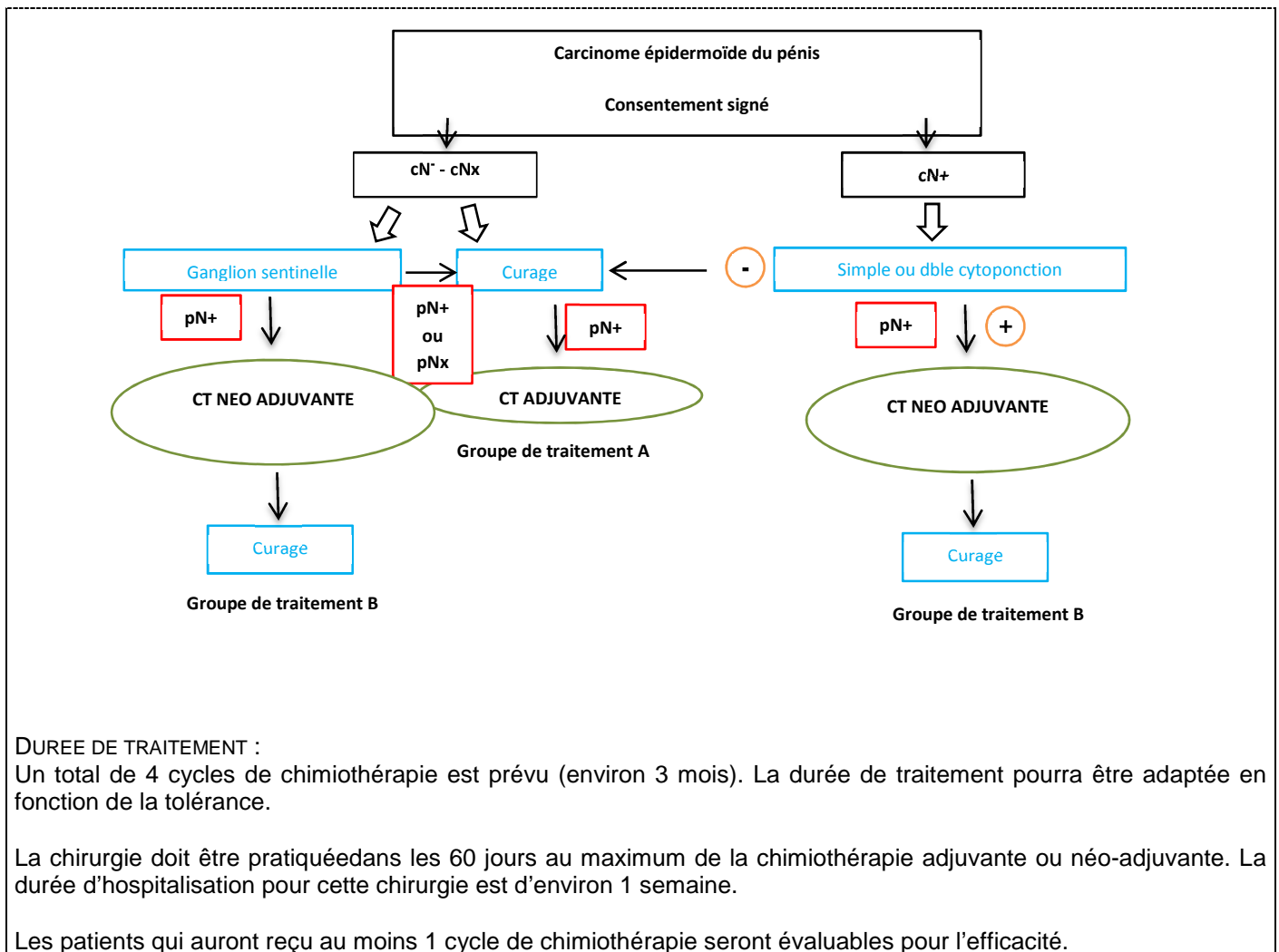
- si le curage est positif (pN+ : pN1 ou pN2) une chimiothérapie adjuvante sera administrée
- si le curage est négatif (pN-) ou montre une extension iliaque (pN3), le patient ne pourra pas être inclus dans l'étude. Le traitement du patient est laissé à la discrétion de l'investigateur.

Dans le cas du ganglion sentinelle :

- si l'exérèse est positive (pN+), l'investigateur a le choix SOIT de réaliser un curage inguinal bilatéral modifié et d'administrer une chimiothérapie adjuvante (patient pN1 ou pN2) SOIT d'administrer une chimiothérapie néoadjuvante et de réaliser le curage ensuite.
- Si l'exérèse est non contributive, un curage ganglionnaire pourra être réalisé. Le patient sera inclus selon le résultat de ce dernier
- si l'exérèse est négative, le patient ne pourra pas être inclus dans l'étude. Le traitement du patient est laissé à la discrétion de l'investigateur.

- les patients cN+ seront confirmés par simple ou double cytoponction
 - si elle est positive (pN+ : pN1 ou pN2), une CT néoadjuvante sera administrée, puis un curage sera réalisé
 - si elle est négative, les patients auront un curage de confirmation
 - si il est positif (pN+ : pN1 ou pN2) une chimiothérapie adjuvante sera administrée
 - si le curage est négatif (pN-) ou montre une extension iliaque (pN3), le patient ne pourra pas être inclus dans l'étude. Le traitement du patient est laissé à la discrétion de l'investigateur.

Dans tous les cas, si aucun ganglion n'est envahi (pN0), il n'y aura pas inclusion dans le protocole



E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Si l'on admet un taux de survie sans récurrence ganglionnaire locale de 45% à 24 mois pour les pN+ avec le traitement standard (Curage seul), il serait intéressant de démontrer l'intérêt de l'ajout de la chimio périopératoire en ciblant un taux minimal de survie sans récurrence ganglionnaire locale de 70% à 24 mois.

Le succès pour la règle de décision est défini comme le nombre de cas sans récurrence à 24 mois.

Calcul du nombre de sujets nécessaires :

La taille de l'échantillon est basée sur :

- Plan de Fleming à 1 étape avec $\alpha = 5\%$ (unilatéral) et $\beta = 10\%$
- H_0 : taux de SSR à 24 mois = 45% ; H_1 : taux de SSR à 24 mois = 70%
- Nombre estimé de patients évaluables requis : 32.

En tenant compte des patients non évaluables ou perdus de vue avant 24 mois (15%), il sera nécessaire d'inclure 37 patients dans l'étude. Ce taux sera revu après un an d'inclusion pour ré-estimer l'échantillon si nécessaire.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE DU CRITERE PRINCIPAL:

Le taux de survie sans récurrence ganglionnaire locorégionale à 24 mois est basé sur la proportion de succès, présenté par le pourcentage de patient sans récurrence à 24 mois évalués par échographie inguinale avec l'intervalle de confiance à 95%.

On réalisera les analyses sur les différentes populations sélectionnées.

F) RECHERCHES TRANSLATIONNELLES

1. Recherche de marqueurs tissulaires pronostiques

OBJECTIF :

L'objectif de cette étude translationnelle est la recherche de marqueurs tissulaires pronostiques de la réponse au traitement d'une part et de la survie globale d'autre part, sur les ganglions prélevés lors du curage.

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

La recherche de marqueurs tissulaires pronostiques s'effectuera sur les ganglions prélevés lors du curage (les prélèvements utilisés seront fixés en paraffine) ainsi que sur les tumeurs primitives

QUANTITE COLLECTEE :

1 ou 2 blocs de paraffine ou 15 lames /patients sont prévus.

2. Evaluation de l'intérêt des marqueurs sanguins pronostiques (Cyfra 21 et SCC)

OBJECTIF :

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt des marqueurs sanguins tumoraux Squamous Cell Carcinoma et le Cyfra21 dans le pronostic de la réponse au traitement et de la survie globale.

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

A partir de prélèvements sanguins.

QUANTITE COLLECTEE :

5 ml de sang supplémentaires seront prélevés avant l'administration de C1, avant l'administration de C3 puis au cours du bilan de fin de chimiothérapie.

3. L'évaluation de la sensibilité et la spécificité du PET-scan

OBJECTIF :

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt et de la fiabilité du PET-Scan dans le bilan d'extension ganglionnaire et comme facteur de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Hormis les patients devant subir une exérèse du ganglion sentinelle, les patients cN0 lors du bilan initial, n'auront pas de PET-scan car il n'est pas recommandé et il a été montré qu'il n'est pas pertinent dans cette indication.

Les patients cN+ lors du bilan initial, auront un PET-scan (recommandé pour le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique viscéral).

Les patients cN+ avec une cytoponction positive et qui recevront une chimiothérapie néo-adjuvante, auront un 2ème PET-scan en fin de chimiothérapie et avant le curage ganglionnaire afin d'évaluer sa fiabilité.

Les deux PET Scan 18 FDG réalisés au cours de l'essai clinique, 1 au moment du bilan d'inclusion et un au cours du bilan de fin de traitement, seront utilisés pour cette étude ancillaire.

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 3 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 3 MOIS

PERIODE DE SUIVI : 3 ans (après le traitement)

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 5.5 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE): 6.5 ANS

VISITES	Bilan d'enregistrement	Bilan d'inclusion ¹	Chirurgie Groupe A ⁴	Bilan post-chirurgie Groupe A ⁹	Bilans pendant le traitement de chimiothérapie				Visite de fin de CT ¹³	Chirurgie Groupe B ²	Bilan post-chirurgie Groupe B ^{9,13}	Suivi pendant 3 ans	
					V4 C1 J1	V5 C2 J2	V6 C3 J42	V7 C4 J63				V8 ¹³	V9 ²
Critères d'inclusion / non inclusion	X	X											
Consentement éclairé signé	X												
Enregistrement/Inclusion	X	X											
EXAMEN CLINIQUE													
Taille, Poids, surface corporelle, PS (OMS)	X	X		X ⁵	X	X	X	X	X ⁶		X ⁵		
Signes vitaux (Tension, température)	X	X			X	X	X	X	X				
Examen clinique	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X
Tolérance, Toxicité,	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X
Traitements concomitants	X			X	X	X	X	X	X		X		
Antécédents médicaux	X												
EXAMEN PARACLINIQUE													
PET- Scan au ¹⁸ FDG		X ¹¹							X ¹²				
Echographie inguinale(HR)/TDM												X ⁷	X ⁷
FEV (scintigraphie cardiaque ou échographie)		X			X ³	X ³	X ³	X ³	X ³		X ³	X ³	X ³
ECG		X			X ³	X ³	X ³	X ³	X ³		X ³	X ³	X ³
Audiogramme		X					X						
BILAN BIOLOGIQUE													
NFP		X			X	X	X	X	X				
Ionogramme (Ca2+, Mg2+, Na+ et K+)		X			X	X	X	X	X				
Coagulation (TP, TCA)		X			X	X	X	X	X				
Bilan hépatique (Bilirubine, ASAT, ALAT, PAL)		X			X	X	X	X	X				
Bilan rénal (créatinine et Clairance de la créatinine)		X			X	X	X	X	X				
CHIRURGIE													
Curage inguinal bilatéral			X							X			
QUESTIONNAIRES													
QLQ-C30		X					X					X ¹⁰	
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE													
Envoi des prélèvements pour marqueurs tumoraux tissulaires		X											
Dosage sanguin SCC et Cyfra21					X ⁴		X ⁴		X			X ⁸	X

1. Pour les patients cN-, cNx et cN+ ayant un curage positif. Pour les patients du groupe A, cette visite peut être la même que V2. 2. Pour les patients cN+ ayant une cytoponction positive. 3. Examen à réaliser en cas de signe clinique uniquement. 4. Avant l'administration de la chimiothérapie. 5. Performance Status uniquement. 6. A l'exception de la surface corporelle. 7. Echographie inguinale ou TDM selon la pratique des centres. 8. A 1 an et à 2 ans de suivi. 9. 1 mois après la chirurgie. 10. A 6 mois et 1 an uniquement. 11. Pour les patients cN+ et patients cN0 soumis à un diagnostic par exérèse du ganglion sentinelle. 12. Pour les patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante uniquement. 13. Pour les patients du groupe B, les visites de fin de CT et de post-chirurgie peuvent être commun

