

**Marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements chez les patients atteints de cancer des voies biliaires : cohorte multicentrique ACABi PRONOBIL**

**RESUME**  
**ACABi PRONOBIL GB-115**  
**PRODIGE 83**

**N° IDRCB : 2021-A00835-36**

Promoteur :

**GERCOR**

151 rue du Faubourg St Antoine, 75011 Paris, France  
Tél : 01 40 29 85 00 , Fax : 01 40 29 85 08

Investigateur coordonnateur:

**Docteur Cindy NEUZILLET (coordonateur - GERCOR)**

Département d'Oncologie Médicale, Institut Curie, Saint-Cloud  
Université Versailles Saint-Quentin  
35 rue Dailly, 92210 Saint-Cloud  
Tél : 01 47 11 15 15 ; Courriel : [cindy.neuzillet@curie.fr](mailto:cindy.neuzillet@curie.fr)

Co-Responsables scientifiques : **Professeur Astrid LIEVRE (FFCD)**

Service des maladies de l'appareil digestif, CHU Pontchaillou,  
Université Rennes 1  
2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes cedex 09  
Tél. : 02 99 28 99 72 ; Email : [astrid.lievre@chu-rennes.fr](mailto:astrid.lievre@chu-rennes.fr)

**Docteur Julien EDELINE (UNICANCER)**

Oncologie Digestive, Centre Eugène Marquis  
Rue de la Bataille Flandres Dunkerque, 35042 Rennes cedex  
Tél. : 02 99 25 31 96 ; Email : [j.edeline@rennes.unicancer.fr](mailto:j.edeline@rennes.unicancer.fr)

**Professeur Eric ASSENAT (AFEF)**

Département d'Oncologie Médicale, CNRS UMR 5535  
Hôpital Universitaire St-Eloi – Université de Montpellier  
80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier  
Tél. : 04 67 33 01 37 ; Email : [e-assenat@chu-montpellier.fr](mailto:e-assenat@chu-montpellier.fr)

**Professeur Emmanuel BOLESŁAWSKI (ACHBT)**

Service de Chirurgie Digestive et Transplantations  
Hôpital CLAUDE HURIEZ  
Rue Michel Polonovski, 59037 Lille cedex  
Tél. : 03 20 44 43 31 ; Email : [Emmanuel.BOLESLAWSKI@CHRU-LILLE.FR](mailto:Emmanuel.BOLESLAWSKI@CHRU-LILLE.FR)

Méthodologiste :

**Dewi VERNEREY (PhD)**

Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie  
(INSERM UMR 1098), CHU Besançon  
3 boulevard Fleming, 25030 Besançon  
Email : [dvernerey@chu-besancon.fr](mailto:dvernerey@chu-besancon.fr)

## RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre complet	Marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements chez les patients atteints de cancer des voies biliaires : cohorte multicentrique ACABi PRONOBIL
Titre court/référence	<b>ACABi PRONOBIL</b> N° IDRCB : <b>2021-A00835-36</b>
Co-Responsables scientifiques	<b>Dr Cindy NEUZILLET</b> <b>Pr Astrid LIEVRE</b> <b>Dr Julien EDELINE</b> <b>Pr Eric ASSENAT</b> <b>Pr Emmanuel BOLESŁAWSKI</b> <b>Méthodologie/statistiques : Dewi Vernerey</b>
Promoteur	<b>GERCOR</b>
Contexte	Les cancers des voies biliaires sont une entité hétérogène de tumeurs rares, de pronostic sombre. La chirurgie est la seule modalité curative pour les formes localisées. La chimiothérapie est le traitement de référence dans les formes avancées. L'identification de marqueurs pronostiques et prédictifs pour mieux stratifier les patients atteints de cancer biliaire et guider les décisions thérapeutiques est un enjeu majeur. <b>L'objectif de cette étude est d'identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements (chirurgie, chimiothérapie, thérapie ciblée, traitements locorégionaux) chez les patients ayant un cancer des voies biliaires. Ce travail vise aussi à évaluer l'efficacité et la tolérance de ces traitements en pratique courante (hors essais cliniques).</b>
Objectif et critère d'évaluation principal	- Identifier les facteurs cliniques et tumoraux prédictifs de la survie globale (SG) (marqueurs pronostiques) dans les CVB avancés
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	- Identifier les facteurs cliniques et tumoraux prédictifs de la survie globale (SG) (marqueurs pronostiques) dans les CVB localisés (opérés) - Identifier les facteurs cliniques et tumoraux ayant un impact sur la réponse aux traitements (marqueurs prédictifs) - Etudier l'effet des traitements sur le taux de réponse (RECIST v1.1, Choi) - Etudier l'effet des traitements sur le taux de résection secondaire R0 du primitif - Etudier l'effet des traitements sur la survie sans maladie (SSM) chez les patients opérés - Etudier l'effet des traitements sur la survie sans

	<p>progression (SSP) chez les patients non opérés</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudier la toxicité de ces stratégies (CTCAE v5.0)</li> <li>- Etudier le taux de complications (classification de Clavien) et de décès post-opératoires (dans les 30 jours suivant l'opération) chez les patients opérés.</li> </ul> <p>NB : Pendant l'étude, la base de données de tous les patients répertoriés, pourra être accessibles à des équipes qui souhaitent mener une thèse. Une demande d'utilisation de cette base devra être soumise et autorisée par le comité de pilotage de l'étude et le GERCOR avant toute utilisation.</p>
Schéma expérimental	<p>Etude de cohortes rétro-prospectives (diagnostic entre 2003 et 2020) et prospectives (diagnostic entre 2021 et 2030) multicentrique</p> <p>Suivi pendant 10 ans à partir du diagnostic initial du cancer</p> <p><i>Note : le suivi est rétrospectif uniquement pour les patients opérés ou diagnostiqués dans le passé depuis plus de 10 ans, et rétro-prospectif pour les patients opérés ou diagnostiqués dans le passé depuis moins de 10 ans</i></p>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cancer des voies biliaires (intra-hépatique, extra-hépatique, ou vésicule biliaire, <i>ampullomes exclus</i>) confirmé cyto/histologiquement</li> <li>2. Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>3. Diagnostiqués entre 2003 et 2030</li> <li>4. Recueil de la non opposition écrite +/- consentement signés pour les analyses génétiques (N.B. : dérogation demandée pour les patients décédés)</li> </ol> <p><i>NB : l'inclusion dans un protocole de recherche thérapeutique est autorisée</i></p>
Critères de non inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice</li> <li>2. Femme enceinte ou allaitante</li> <li>3. Toute situation médicale, psychique ou sociale qui pourrait empêcher la compliance au protocole selon l'évaluation de l'investigateur</li> <li>4. Refus de participer à l'étude</li> </ol>
Actes courants faisant l'objet de la recherche (rétrospectif et prospectif)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeurs : analyses sur blocs FFPE (+/- congélation si disponible) des pièces opératoires et/ou biopsies diagnostiques (radiologie ou endoscopie interventionnelle)</li> <li>- Données initiales et de suivi cliniques, biologiques et radiologiques issues du soin (eCRF).</li> </ul>
Actes courants faisant l'objet de la recherche (prospectif uniquement)	<p>Recueil supplémentaire et minime en accord avec les limites fixées pour les <b>RIPH 3</b> (Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prélèvements sanguins <math>\approx</math> 20 ml : sérum, plasma</li> </ul>

	<p>- Matériels dérivés des tumeurs fraîches lors de chirurgie prévue dans le cadre du soin courant (sans prélèvement supplémentaire) : incluant cultures organoïdes, cultures primaires, <i>patient-derived xenograft</i> (PDX).</p>
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	<p>Pas de bénéfice direct immédiat pour les participants. Meilleure stratification pronostique des patients. Identification de marqueurs prédictifs de réponse aux traitements. Meilleure connaissance de l'efficacité et de la tolérance des différentes stratégies thérapeutiques. Identification de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques (données préliminaires au développement d'études cliniques prospectives),</p>
Déroulement pratique	<p><u>Rétrospectif (diagnostic depuis plus de 10 ans) :</u></p> <p>- si patient vivant : remise de la note d'information ; non-opposition écrite pour les données cliniques et signature du formulaire de consentement pour les analyses génétiques (collections biologiques - tumeur),</p> <p><u>Rétro-prospectif (diagnostic depuis moins de 10 ans) et prospectif :</u></p> <p>- remise de la note d'information ; non-opposition écrite et signature du formulaire de consentement pour les analyses génétiques (collections biologiques - sang et tumeur),</p> <p><i><u>Note :</u> les patients opérés ou diagnostiqués dans le passé depuis moins de 10 ans peuvent entrer dans un suivi prospectif (recueil des données cliniques, biologiques et d'imagerie, analyses sur échantillons tumoraux disponibles, +/- prélèvements), pour une durée totale de 10 ans à compter du diagnostic initial.</i></p> <p>Si patient décédé : dérogation à la non-opposition demandée au CPP pour la collecte des données cliniques.</p> <p>Si consentement signé : participer aux analyses d'ADN tumoral et/ou constitutionnel.</p>

Nombre de sujets inclus	<p>Le calcul du nombre de sujets est basé sur le fait qu'un modèle multivarié prédictif est considéré comme robuste à partir d'environ 10 événements par variable d'ajustement. La taille d'échantillon de la cohorte doit être suffisamment grande pour permettre la détection de facteurs prédictifs de l'agressivité tumorale définie par une SG inférieure à 6 mois dans les formes avancées.</p> <p>A partir du recrutement moyen estimé de 8 - 9 patients nouvellement diagnostiqués avec un CVB par centre par an, une file active de 180 patients par an sur une quarantaine de centres est envisageable pour ce projet. Si nous considérons qu'environ 75% des patients seront réellement inclus, alors 135 patients par an pourront être inclus dans l'étude.</p> <p>Sur une durée d'inclusion prospective prévue de 10 ans (2021 – 2030), environ 1350 patients seront inclus dans la cohorte prospective. Concernant la phase rétrospective (2003 -2020) 2500 patients sont attendus.</p> <p>Ces patients s'ajouteront aux 400 patients déjà collectés rétrospectivement dans l'étude CT2BIL, soit <b>4250</b> (1350+ 2500 + 400) patients au total pourront être analysés.</p> <p>Si nous considérons un taux de patients non analysables ou perdus de vue de 20%, alors environ 3400 patients pourront être analysés pour l'étude ACABi PRONOBIL.</p> <p>Avec un taux attendu de patients avec une SG inférieure à 6 mois de 30% [17], alors 1020 évènements (décès) seront disponibles et permettront d'analyser jusqu'à (1020/20 ; règle de Concato) 51 facteurs prédictifs de l'agressivité tumorale.</p> <p>Compte tenu de l'intérêt pronostique des facteurs PS, stade localement avancé vs. métastatique, chirurgie du primitif et taux de CA19-9 déjà connus [49], nous pourrions espérer l'identification de 47 facteurs indépendants prédictifs de SG inférieure à 6 mois.</p> <p>La taille de la cohorte est donc adaptée à l'objectif proposé ce qui valide la faisabilité de la recherche.</p> <p>Par ailleurs, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'hétérogénéité des CVB diagnostiqués dans des formes avancées (notamment selon la localisation primitive intra-hépatique, extra-hépatique, vésicule ; sous-groupes moléculaires ; localement avancés accessibles pour certains à des traitements loco-régionaux vs métastatiques relevant de traitements médicaux uniquement)</li> <li>- des changements de pratiques depuis 2018 incluant la standardisation des traitements adjuvants, des traitements de première et deuxième ligne des formes avancées, l'intégration dans la stratégie des thérapies ciblées et de l'immunothérapie (AMM), le développement des traitements intra-artériels (SIRT)</li> </ul>
-------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'hétérogénéité de pratiques soulevée par l'enquête ACABi (Delaye et al.) selon le type de centres conduisant à ouvrir à des CHG et plus petits centres pour mieux décrire la diversité des pratiques ;</li> <li>- le dimensionnement de la cohorte globale permettra de pouvoir explorer avec plus de fiabilité la robustesse des facteurs prédictifs de l'agressivité tumorale identifiés dans la population globale à travers l'ensemble des sous entités de patients possibles en lien avec les caractéristiques évoquées ci-dessus.</li> </ul>
Sous projets de recherche	<p>La base de données ACABi PRONOBIL ainsi que le matériel biologique sont accessibles pour la réalisation de sous-projets pendant le recrutement de l'étude.</p> <p>Chaque sous projet devra obtenir la validation du comité de pilotage de l'étude ainsi que l'avis favorable du CPP avant le recueil des informations nécessaire à sa réalisation.</p> <p>Le résumé de chaque sous projet détaillant les objectifs et la population concerné est ajouté en annexe 3 au protocole.</p>

Analyse statistique	Les analyses seront menées et rapportées selon les guidelines internationales STROBE pour les études observationnelles.
Nombre de centres	Une quarantaine de centres impliqués
Calendrier de la recherche	<ul style="list-style-type: none"><li>- durée d'inclusion : 2021-2030</li><li>- durée de participation : 10 ans (suivi minimum 2 ans)</li></ul>