

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude rétrospective multicentrique à partir de la
cohorte Acabi- pronobil comparant les facteurs
clinico-biologiques, les traitements et le pronostic
entre les patients de moins de 50 ans et de plus de
50 ans atteints de cancers des voies biliaires**

Présentée et soutenue publiquement le 07/07/2023
à 18h:00 au pôle Recherche

Par Antoine Lebeaud

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas Penel

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Vincent Bourgeois

Monsieur le Docteur Guillaume Millet

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Anthony Turpin

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

BTC	Biliary tract cancer
CA 19-9	Antigène carbohydrate 19-9
CC	Cholangiocarcinome
CCe	Cholangiocarcinome extra-hépatique
CCi	Cholangiocarcinome intra-hépatique
CIM	Classification Internationale des Maladies
CMU	Couverture maladie universelle
CTCAE	Common Terminology criteria for adverse events
CVB	Cancer des voies biliaires
EGFR	Epithelial growth factor receptor
EOBTC	Early-onset biliary tract cancer
FGFR	fibroblast growth factor
IDH	Isocitrate déshydrogénase
NGS	next-generation sequencing
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'informations
PS	Performans status
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumor
SG	Survie Globale
SSM	Survie sans maladie
SSP	Survie sans progression
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C

Sommaire

1	Introduction générale.....	6
2	Classification	7
3	Les Cancers des voies biliaires	8
3.1	Facteurs de risque.....	8
3.2	Facteurs Pronostiques.....	11
3.3	Traitements	12
3.3.1	Formes localisées	12
3.3.2	Traitements adjuvants.....	13
3.3.3	Tumeurs localement avancées à prédominance hépatique.....	14
3.3.4	Traitements des formes avancées	15
4	Etude Acabi-Pronobil.....	20
4.1	Objectif Principal.....	20
4.2	Objectifs secondaires	20
4.3	Population de l'étude	21
4.3.1	Critères d'inclusion.....	21
4.3.2	Critères de non inclusion.....	22
4.4	Ethique	22
5	Epidémiologie et caractéristiques clinico-biologiques des sujets jeunes (<50 ans) en cancérologie digestive	23
5.1	Etat des lieux dans le cancer colorectal	23
5.2	Etat des lieux dans le cancer pancréatique	25
5.3	Etat des lieux dans le cancer gastrique	26
5.4	Etat des lieux dans le cancer des voies biliaires	27
6	Objectif du travail de thèse.....	29
7	Article	30
7.1	Introduction.....	30
7.2	Material and methods	31
7.2.1	Study design	31
7.2.2	Patient Eligibility	32
7.2.3	Endpoint.....	32
7.2.4	Statistical analysis.....	33
7.2.5	Ethics	34
7.3	Result	35

7.3.1	Overall population	35
7.3.2	Localized biliary tract cancers	39
7.3.3	Unresectable or metastatic biliary tract cancers.....	42
7.4	Discussion	52
7.5	Conclusion.....	55
7.6	Appendix	56
8	Discussion	57
8.1	Points essentiels des résultats	57
8.2	Limites de l'étude.....	59
9	Conclusion.....	60
10	Références Bibliographiques.....	61
11	Annexes	70
11.1	ANNEXE 1 : STATUT TNM des CCI (8EME EDITION 2017).....	70
11.2	Annexe 2 : Statut TNM des CCe (8EME EDITION 2017).....	71
11.3	Annexe 3 : statut TNM des cholangiocarcinome péri-hilaire (8EME EDITION 2017)72	
11.4	Annexe 4 : Statut TNM des tumeurs de la vésicule biliaire (8 EME EDITION 2017)73	
11.5	Annexe 5 : Synopsis étude Acabi-Pronobil.....	74

1 Introduction générale

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont des cancers rares en France et dans le monde avec un taux d'incidence en France de 1.3 cas /100000 habitants par an, ce qui correspond à moins de 3000 cas par an en France dans les séries des registres [1].

Ils représentent moins de 1% de l'ensemble des cancers digestifs et 10-15% des cancers primitifs du foie. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les personnes âgées (entre la sixième et septième décade) et l'incidence globale augmente avec l'âge.

L'âge médian au diagnostic est de 72 ans pour les hommes et de 78 ans pour les femmes [2]. L'incidence globale des CVB a augmenté progressivement dans le monde au cours des quatre dernières décennies [3,4]. On note une évolution notable dans la survenue des tumeurs des voies biliaires ces dernières années avec notamment une augmentation des localisations intra-hépatiques et une diminution des localisations extra-hépatiques qu'elles soient péri-hilaires ou distales [5–7].

Cependant, des variations de codage dans la Classification Internationale de l'OMS ont pu conduire à classer dans le même groupe le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCi) et extra-hépatique (CCe) notamment les localisation péri-hilaires, surévaluant ainsi le nombre réel de CCi [8]. Bien que les CCi soient des cancers rares, ils peuvent être difficiles à diagnostiquer et peuvent être confondus avec d'autres types de cancers. En effet, ils peuvent être classés à tort parmi les cancers de primitif inconnu en raison de leur rareté et de leur difficulté à être diagnostiqués ou confondus avec des carcinomes hépatocellulaires en raison de leur localisation hépatique.

La détection des CVB à un stade avancé peut rendre difficile la détermination de l'origine anatomique et la variation histologique des CVB peut entraîner leur mauvaise classification.

2 Classification

La classification la plus courante des tumeurs des voies biliaires la 8^{ème} classification TNM-AJCC-UICC de 2017 (annexe 1-4), basée sur leur localisation anatomique.

En fonction de leur origine anatomique, les CVB peuvent être classées en 4 entités distinctes, d'étiologie et de pathogénie différentes (Figure : 1) :

- les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCi),
- les cholangiocarcinomes extra-hépatiques comprenant deux entités :
 - (i) les cholangiocarcinomes péri-hilaires (anciennement dénommés tumeurs de Klatskin)
 - (ii) les cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (CCe)
- les adénocarcinomes de la vésicule biliaire

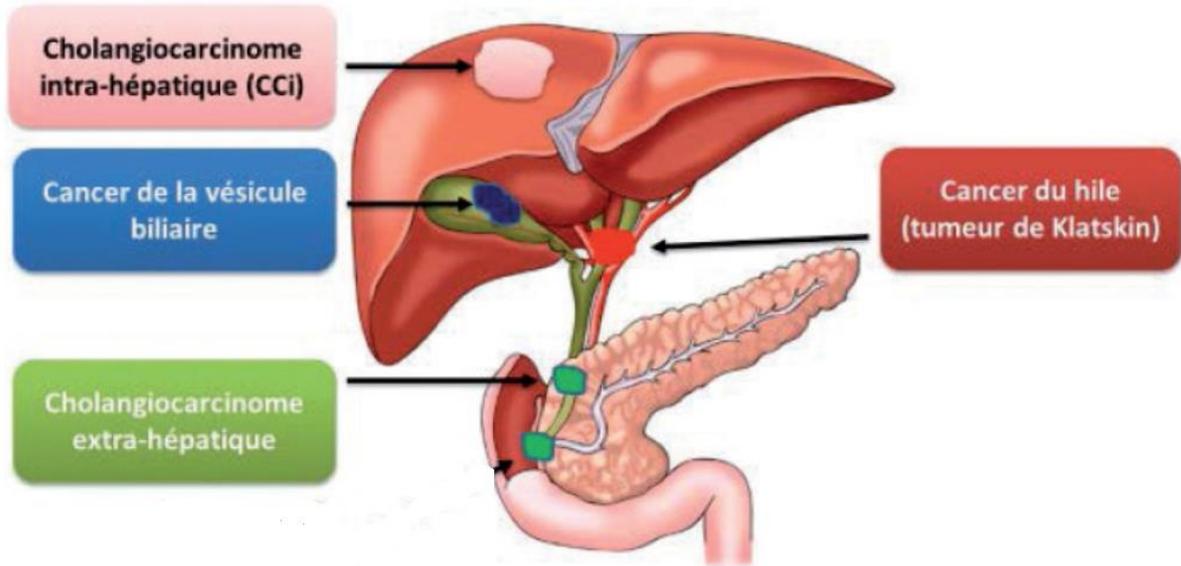


Figure 1 : les tumeurs des voies biliaires [9]

3 Les Cancers des voies biliaires

3.1 Facteurs de risque

Dans la grande majorité des cas, les CVB surviennent sans facteur de risque identifié. Les principaux facteurs de risques décrits dans la littérature sont associés à l'inflammation chronique des voies biliaires.

- **La Cholangite sclérosante primitive**

La cholangite sclérosante primitive est le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé dans les pays occidentaux. Chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive, le risque de développer un CVB est jusqu'à 30 fois plus important [10].

Dans la plupart des cas, les CVB sont diagnostiqués au cours de la première année qui suit la découverte de la cholangite sclérosante [11]. Dans ce contexte, les CVB surviennent chez des patients âgés de 30 à 50 ans.

- **Les Parasites à tropisme hépatobiliaire :**

En Asie du Sud Est, les infections parasitaires par *Opistorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis* sont associées au développement des CVB. En Thaïlande, on estime qu'environ 6 millions d'individus sont infectés par *Opistorchis viverrini* dont la contamination est liée à la consommation de poisson cru. Cette parasitose et la lithiase intrahépatique rendent compte de l'incidence des CVB dans ce pays (87/100 000), qui est la plus élevée au monde [12].

- **Lithiase biliaire :**

Elle a été reconnue comme un facteur de risque de CVB. Les calculs biliaires favorisent la stase de la bile qui est alors plus sujette aux infections et à l'inflammation des tissus environnants, ce qui participerait à la genèse des CVB [13].

- **Les maladies kystiques du cholédoque :**

Les maladies kystiques congénitales provoquent un reflux des enzymes pancréatiques dans le système biliaire ce qui entraîne une augmentation de la pression intracanaulaire et de l'inflammation et donc une dilatation canalaire. Ceux-ci se compliquent d'un CVB dans 20 % des cas [14]. Dans une vaste étude, SEER-Medicare de Welzel

et al, il y avait une forte association entre les kystes cholédocaux et un risque accru de CCI et d'CCe [15].

- **Cirrhose et hépatites virales**

Le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite B (VHB) et la cirrhose du foie, quelle que soit leur étiologie, ont été admis comme facteurs de risque de CVB. Une vaste étude de cohorte basée sur la population du Danemark par Sorensen et al a examiné le risque de cancer chez 11 605 patients atteints de cirrhose sur une période de suivi moyenne de 6 ans. L'étude a rapporté un risque 10 fois plus élevé de CVB chez les patients atteints de cirrhose par rapport aux cas de cancer attendus dans la population générale [16].

Une étude américaine réalisée en 2007 avait permis de montrer une association entre cirrhose et CVB [15]. Dans cette étude, il y a eu 549 cas d'CCe et 535 cas de CCI contre 102 782 témoins. Les facteurs de risque importants de CVB comprenaient le VHC et la cirrhose non spécifique.

Plusieurs études cas-témoins asiatiques ont étudié le lien entre l'hépatite virale et le CVB. Une étude cas-témoins coréenne de Shin et al. a étudié 41 cas de CVB avec 406 témoins [17]. Cette étude n'avait pas trouvé d'association significative entre le VHB ou le VHC et la survenue de CVB. Une autre étude cas-témoins coréenne de Lee et al [18] qui avait comparé 622 cas de CVB à 2488 témoins, retrouvait une association significative entre le CVB, le VHB et la cirrhose. En revanche, on ne retrouvait pas d'association significative entre le VHC et la survenue de CVB.

3.2 Facteurs Pronostiques

Les CVB sont des maladies de pronostic sombre avec un taux de survie global (SG) à 5 ans de l'ordre de 17% en Europe [19]. La plupart du temps, ils sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique [13]. A ce jour, le seul traitement curatif consiste en l'exérèse totale de la tumeur. Pour les patients au stade avancé ou métastatique, les traitements locorégionaux et médicamenteux par chimiothérapie restent les principales options thérapeutiques.

De nombreux facteurs pronostiques notamment liés au patient, à la tumeur ou aux traitements ont été rapportés dans diverses études chez les patients atteints d'un CVB. Parmi ces facteurs pronostiques, on retrouve l'envahissement des marges de résection [20], l'envahissement ganglionnaire et vasculaire, la taille tumorale, la multifocalité et le grade de différenciation [21,22]. Il existe aussi des facteurs pronostiques intrinsèquement liés à la tumeur, notamment le taux de CA19-9 avant chirurgie [23]. De même, une diminution des taux de CA19-9 après un traitement néoadjuvant prédit un meilleur pronostic [24].

Chez les patients atteints d'un CVB au stade avancé ou métastatique plusieurs facteurs pronostiques ont été mis en évidence [25] :

- Age de plus de 65 ans
- Performans status (PS) >1
- Taille tumorale de plus de 5cm
- Stade localement avancé

De même, comme dans beaucoup d'autres cancers la dénutrition et un état inflammatoire important sont associés à un moins bon pronostic [26–28].

Certaines études suggèrent qu'un taux élevé de CA19-9 serait associé à une moins bonne survie [13,29–31].

3.3 Traitements

3.3.1 Formes localisées

Seulement environ 10-15% des CVB sont résécables au moment du diagnostic [32]. La non-résécabilité est liée à la présence de localisations à distance, à une atteinte vasculaire et/ou à l'importance de l'envahissement hépatique ne permettant pas de conserver un volume suffisant de parenchyme hépatique sain [33]. La résection chirurgicale est le seul traitement qui permette une survie prolongée, elle doit être envisagée chaque fois que possible et discutée au sein d'une équipe multidisciplinaire expérimentée en chirurgie hépato-biliaire [34,35]. L'objectif de la chirurgie est d'obtenir la résection complète (R0) de la tumeur et un curage ganglionnaire [34,35]. La sélection des patients pour la chirurgie est essentielle et basée sur l'analyse minutieuse des imageries pré-opératoires (scanner thoraco-abdomino pelvien injecté, IRM bilio pancréatique) et l'évaluation de l'opérabilité (âge, antécédents, PS).

Les récurrences post-opératoires sont fréquentes et la SG à 5 ans des patients opérés ne dépasse pas 20%-40% [36]. Ces résultats ont conduit à poser la question de l'intérêt des traitements péri-opératoires.

3.3.2 Traitements adjuvants

Jusqu'en 2017, le niveau de preuve était trop faible pour recommander de façon systématique un traitement adjuvant chez les patients opérés d'un CVB [34,35,37]. La plupart des équipes proposaient une chimiothérapie adjuvante, en particulier en cas de résection R1 ou d'envahissement ganglionnaire, sur la base d'un essai randomisé [38].

Ces dernières années, des données d'essais randomisés ont permis de définir des références de traitement. Les essais français PRODIGE 12 (gemcitabine et oxaliplatine vs surveillance) et japonais BCAT (gemcitabine vs. surveillance) n'ont pas démontré d'effet bénéfique de la chimiothérapie adjuvante à base de gemcitabine [39,40].

Publié en 2019, l'essai anglais BILCAP ayant inclus 447 patients, a testé la capécitabine pendant six mois en traitement adjuvant dans un essai randomisé contre une surveillance seule. Bien que négative pour son objectif principal (SG sur la population en intention de traiter : 51.1 vs. 36.4 mois, HR :0.81, p=0.097), elle a montré une amélioration significative de la SG dans la population per protocole (HR :0.75, p :0.028) et après ajustement sur le sexe, le grade et le statut ganglionnaire (HR :0.71, p : 0.01), et de la SSP avec la capécitabine [41]. Malgré la non-significativité de l'étude, en raison d'un gain de survie de 15 mois et d'un profil de tolérance favorable, le traitement adjuvant par capécitabine pour 6 mois est considéré comme un nouveau standard [34,35].

3.3.3 Tumeurs localement avancées à prédominance hépatique

3.3.3.1 Traitements intra-artériels hépatiques

Les CCe sont anatomiquement et biologiquement proches des cancers du pancréas et sont classiquement des tumeurs peu vascularisées. A l'inverse, les CCi ont la particularité d'être des tumeurs souvent hypervasculaires, se rehaussant en imagerie après injection de produit de contraste. Des études immunohistochimiques comparatives ont permis de mettre en évidence une surexpression de VEGF-A dans les CCi non retrouvée dans les CCe [42,43]. Cette surexpression du VEGF-A était corrélée à une augmentation de la densité microvasculaire tumorale [43]. Les traitements intra-artériels hépatiques sont considérés comme une option dans les CCi localement avancés et peuvent permettre, en association avec la chimiothérapie systémique « d'induction », d'obtenir une diminution de la taille tumorale chez certains patients et d'envisager par la suite une résection secondaire.

3.3.3.2 Radiothérapie externe

Aucun essai randomisé contrôlé comparant la radiothérapie externe ou la Radiochimiothérapie (RCT) aux soins de support seuls n'est disponible dans les CVB localement avancés.

L'essai randomisé de phase II FFCD 9902 comparait, chez des patients atteints d'un CVB avancé, une RCT (50 Gy, 5FU et cisplatine) à une chimiothérapie systémique selon un schéma GEMOX. L'essai a été fermé prématurément après 34 inclusions sur 72 prévues du fait d'un rythme d'inclusion insuffisant. La médiane de SSP était respectivement de 5,8 et de 11,0 mois (HR : 0.65 [0.32-1.33]) et la médiane de SG

était de 13,5 et de 19,9 mois (HR : 0.69 [0.31- 1.55]) respectivement dans les bras RCT et chimiothérapie [44]. D'autre part, une étude multicentrique non randomisée ayant inclus 39 patients atteints d'un CCI non résécable a montré que la protonthérapie hypofractionnée permettait d'obtenir un taux de SG global à 2 ans de 46.5% (la SG médiane était de 22.5 mois) et un taux de SSP à 2 ans de 25.7% [45].

En raison de la rareté des CVB, aucune de ces approches loco-régionales n'a été évaluée dans des essais cliniques randomisés. Néanmoins, sur la base des éléments de preuve disponible, elles sont considérées comme une option pour les patients atteints de CCI non opérable ou non résécable [34]. Les données concernant l'efficacité de ces stratégies d'induction dans le CVB sont à ce jour limitées.

3.3.4 Traitements des formes avancées

La grande majorité des CVB (70%-80%) sont diagnostiqués à un stade avancé et relèvent d'un traitement par soins de support et chimiothérapie lorsqu'elle est possible [32,34,35]. La SG médiane des patients à ce stade de la maladie est d'environ 10-12 mois selon les études [46–48]. Les traitements systémiques par chimiothérapie ont prouvé leur supériorité par rapport aux soins de support seuls [34].

3.3.4.1 Drainage biliaire

En cas de cholestase, le drainage biliaire est la principale mesure thérapeutique palliative en cas de tumeur non résécable ou chez les patients inopérables.

Il permet d'améliorer la qualité de vie des patients [49,50] et doit être réalisé avant de débiter une chimiothérapie. Le caractère incomplet du drainage biliaire impacte

négalement la survie et est une source de morbidité (angiocholite, ictère, prurit). Il doit donc être le plus complet possible en privilégiant les secteurs fonctionnels [51,52].

3.3.4.2 Chimiothérapie de première ligne

L'objectif de la chimiothérapie est l'augmentation de la SG mais aussi le maintien de la qualité de vie et le contrôle des symptômes (ictère, prurit, douleur).

Différentes études de phase II ont suggéré la supériorité de l'association gemcitabine plus platine par rapport à la gemcitabine seule.

C'est en 2010 que l'étude anglaise ABC-02 a permis au doublet GEMCIS (gemcitabine 1000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² à J1 et J8, toutes les 3 semaines) de devenir le standard thérapeutique en première ligne des CVB localement avancés non résécables ou métastatiques en démontrant sa supériorité par rapport à la gemcitabine seule en termes de SG (médiane : 11.7 vs 8.1 mois, HR :0.64, IC: 0.52-0.80, p : < 0.001) et de SSP (médiane : 8.0 vs 5.0 mois, p : < 0,001) chez 410 patients ayant un cancer biliaire localement avancé non résécable ou métastatique et un PS ≤ 2 [46].

La supériorité de l'ajout de l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire durvalumab à la gemcitabine et au cisplatine par rapport à la gemcitabine/cisplatine seule a été démontrée dans l'essai TOPAZ-1 publié en 2022 [48]. Les patients atteints d'un CCI ou CCE localement avancé ou métastatique non résécable et d'un cancer de la vésicule biliaire (n = 685) ont été randomisés pour recevoir du durvalumab (1 500 mg toutes les trois semaines) ou un placebo associé à de la gemcitabine (1 000 mg/m²) et du cisplatine (25 mg / m²) aux jours 1 et 8 toutes les trois semaines jusqu'à huit

cycles suivis du durvalumab (1 500 mg toutes les quatre semaines) ou d'un placebo jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Le traitement contenant du durvalumab a significativement amélioré la SG qui était le critère d'évaluation principal (médiane 12.8 mois contre 11.5 mois, HR : 0.8, IC à 95 % 0.66-0.97) et a multiplié par deux le nombre de personnes encore en vie à 24 mois (24.9 contre 10.4 %). L'ajout du durvalumab était également associé à une SSP plus longue et à un taux de réponse objective plus élevé (26.7 % contre 18.7 %). Il n'a pas occasionné de toxicité supplémentaire et seuls 13 % des patients ont développé des effets secondaires à médiation immunitaire dont 2.4 % étaient de grade 3 ou 4.

Etant donné que l'association Gemcis + durvalumab ne dispose pas encore d'AMM européenne, il existe déjà un accès compassionnel en France depuis octobre 2022.

Pour le moment, on ne dispose pas de biomarqueur prédictif de réponse à la chimiothérapie de première ligne dans les cancers des voies biliaires. Le sexe masculin, un taux élevé de CA19-9 à baseline, une maladie métastatique et mesurable selon RECIST et un PS altéré sont des facteurs pronostiques indépendants chez les patients recevant une chimiothérapie de première ligne [53].

3.3.4.3 Chimiothérapie de deuxième ligne

Il existe peu d'essais prospectifs comparant des schémas de chimiothérapie spécifiques dans le cadre du traitement de deuxième ligne pour le CVB avancé.

La sélection des candidats pour le traitement de deuxième ligne et son schéma optimal ne sont pas établis.

Environ un tiers des patients ayant un CVB avancé restent en bon état général après une première ligne de chimiothérapie et peuvent donc recevoir une ou plusieurs lignes de traitement ultérieures [54]. Les données disponibles pour guider les décisions thérapeutiques dans cette situation sont limitées.

Le PS est un facteur pronostique et un paramètre fréquemment utilisé en réunion de concertation multidisciplinaire pour estimer le bénéfice potentiel d'une L2. Les patients ayant un PS ≥ 2 sont probablement de mauvais candidats pour un traitement de L2 en raison de leur espérance de vie limitée [54,55].

Outre le PS, des facteurs liés à la maladie sont aussi associés à la SG dans les analyses multivariées d'études rétrospectives : la localisation de la tumeur primitive, le stade métastatique, la présence d'une carcinose péritonéale et un taux élevé de CA19-9 [54,55].

En ce qui concerne le protocole de chimiothérapie après la première ligne, l'étude ABC-06 publiée en 2021 a démontré la supériorité du FOLFOX modifié (5FU, acide folinique, oxaliplatine) par rapport aux soins de support seuls après échec d'une première ligne par Gemcis (SG médiane : 6.2 vs. 5.3 mois, HR :0.69, p :0.031) [56].

3.3.4.4 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées (principalement anti-EGFR) appliquées à des populations de patients non sélectionnés sur le plan moléculaire ont échoué à apporter un bénéfice en SG et en SSP dans la prise en charge des CVB [57–59]. Ceci peut être expliqué en partie par le manque de biomarqueurs prédictifs de réponse permettant d'affiner la sélection des patients.

Plusieurs essais en cours (par exemple, le National Cancer Institute [NCI] Molecular Analysis for Therapy Choice [MATCH] et l' ASCO Targeted Agent and Profiling Utilization Registry [TAPUR] sentiers) utilisent le séquençage de nouvelle génération (NGS) de plusieurs gènes pour identifier des anomalies moléculaires chez les patients atteints de cancers réfractaires. Celles-ci pourraient être la cible de thérapies moléculaires actuellement soit en essais cliniques soit approuvées dans le traitement d'autres types de cancer. Ces tests peuvent être utilisés sur des tissus fixés au formol et inclus en paraffine, quel que soit l'organe primaire d'où provient la tumeur.

Les CVB (en particulier les CCI) présentent de multiples altérations moléculaires, dont beaucoup sont des cibles potentielles pour les inhibiteurs spécifiques disponibles [57,60]. L'impact potentiel de cette approche chez les patients atteints d'un CVB avancé peut être illustré par les rapports suivants :

Dans l'essai Molecular Screening for Cancer Treatment Optimization (MOSCATO)-01, 43 des 1035 adultes atteints d'un cancer avancé avaient une tumeur maligne des voies biliaires, dont 34 ont subi avec succès un dépistage moléculaire à haut débit sur des tissus frais congelés [60]. Des aberrations moléculaires potentiellement exploitables ont été identifiées chez 23 patients (68 %), dont 18 ont reçu un traitement ciblé. La SSP était de 5.2 mois et il y avait six réponses objectives (33 %, une complète).

Fait intéressant, tous les patients porteurs d'un transcrit de fusion impliquant le récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (*FGFR2*) ont eu des réponses spectaculaires avec une inhibition thérapeutique du *FGFR*. Récemment, une étude de phase 2 a démontré l'efficacité du futibatnib, (inhibiteur ciblant les récepteurs *FGFR1-4*), chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome intra-hépatique en échec d'une première ligne de traitement et présentant une fusion ou un réarrangement du gène

FGFR2. Les résultats de cette étude ont révélé un bénéfice clinique mesurable significatif [61].

D'autres cibles prometteuses pour les CVB comprennent les mutations des gènes *IDH1* et *IDH2* de l'isocitrate déshydrogénase (*IDH*), pour lesquels des inhibiteurs spécifiques sont disponibles (par exemple, ivosidenib). L'étude de phase III ClarIDHy a montré la supériorité de l'ivosidenib par rapport au placebo chez des patients atteints de CVB avec mutation *IDH1* pré-traités (SSP: HR : 0.37, p :<0.001)[62].

4 Etude Acabi-Pronobil

L'étude Acabi-Pronobil est une étude menée en France chez des patients atteints de CVB. C'est une étude à la fois rétrospective (basée sur des diagnostics entre 2003 et 2020) et prospective (basée sur des diagnostics entre 2021 et 2030). Cette étude multicentrique est actuellement menée dans 16 centres en France.

4.1 Objectif Principal

L'objectif principal est d'identifier les facteurs cliniques et tumoraux qui peuvent prédire la SG chez les patients atteints de CVB avancé (marqueurs pronostiques).

4.2 Objectifs secondaires

Les critères d'évaluations secondaires comprennent :

- Identification des facteurs cliniques et tumoraux prédictifs de la SG (marqueurs pronostiques) dans les CVB localisés/opérés
- Identification des facteurs cliniques et tumoraux ayant un impact sur la réponse aux traitements (marqueurs prédictifs)
- Etude de l'effet des traitements sur le taux de réponse (RECIST v1.1, Choi)
- Etude de l'effet des traitements sur le taux de résection secondaire R0 du primitif
- Etude de l'effet des traitements sur la survie sans maladie (SSM) chez les patients opérés
- Etude de l'effet des traitements sur la SSP chez les patients non opérés
- Etude des toxicités de ces stratégies (CTCAE v5.0)
- Etude des complications (classification de Clavien) et de décès post-opératoires (dans les 30 jours suivant l'opération) chez les patients opérés

4.3 Population de l'étude

4.3.1 Critères d'inclusion

- Toute localisation de primitifs (CCi, CCe, adénocarcinome de la vésicule biliaire; ampullomes exclus)
- Age > 18 ans
- Diagnostic entre 2003 et 2030 (suivi minimum 2 ans)
- Formulaire de non-opposition signé (N.B. : dérogation demandée au CPP pour les patients décédés) pour la partie sur les données cliniques et consentement obtenu pour les prélèvements prospectifs
- Affiliation à un régime de la sécurité sociale (CMU incluse) pour la partie prospective

4.3.2 Critères de non inclusion

- Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice
- Femme enceinte ou allaitante (pour la partie prospective)
- Refus de participer à l'étude

4.4 Ethique

L'étude ACABI-PRNOBIL bénéficie d'une déclaration auprès du CPP.
Elle est inscrite sous le N°ID-RCB :2021-A00835-36.

5 Epidémiologie et caractéristiques clinico-biologiques des sujets jeunes (<50 ans) en oncologie digestive

5.1 Etat des lieux dans le cancer colorectal

Bien que le cancer colorectal soit généralement considéré comme une maladie affectant les personnes âgées, la littérature récente suggère une incidence croissante du carcinome colorectal chez les patients de moins de 50 ans [63,64]. Il n'existe pas de définition claire des jeunes patients atteints d'un cancer (early-onset). Plusieurs études ont décidé de le définir comme un diagnostic chez des patients âgés de moins de 50 ans [65,66].

De multiples facteurs de risque ont été proposés afin d'expliquer cette augmentation d'incidence. Plusieurs hypothèses ont été émises, parmi lesquelles on retrouve un régime alimentaire de type occidental qui peut modifier le microbiome intestinal et entraîner une inflammation et donc un risque accru de développer un cancer colorectal [67,68].

Les cancers colorectaux des sujets jeunes appelés également « Early Onset colorectal cancer » (EOCRC) sont le plus souvent détectés dans le rectum et dans le côlon distal. Plus de 70 % des EOCRC se trouvent dans le côlon gauche au moment du diagnostic initial [69–71].

Les cancers colorectaux survenant plus tardivement après 50 ans sont appelés « later-onset colorectal cancer » (LO-CRC) et se trouvent autant au niveau du côlon proximal qu'au niveau du colon distal.

Des études récentes suggèrent des taux plus élevés de cancers peu différenciés chez les patients atteints d'un EOCRC [72,73]. Ces jeunes patients de moins de 50 ans présentent plus souvent un stade tumorale avancé (stade III ou IV) et une faible différenciation tumorale au moment du diagnostic [74–77]. Ils sont de ce fait plus susceptibles de recevoir une chimiothérapie post opératoire (adjuvante) et des polychimiothérapies. Récemment une étude poolée issue de 6 essais cliniques de chimiothérapie adjuvante montrait que la survie était similaire pour les patients atteints d'une maladie à début précoce (<50 ans) et ceux atteints d'une maladie à début tardif. Dans cette même étude, on retrouvait que les patients jeunes étaient plus susceptibles de recevoir des approches thérapeutiques plus intenses [70].

Les EOCRC possèdent des caractéristiques moléculaires différentes. En effet, la plupart des cancers colorectaux avec instabilité micro-satellites (MSI-H) chez les jeunes patients sont dus au syndrome de Lynch tandis que chez les LO-CRC ils sont dus à une hyperméthylation de *MLH1* [78] responsable de cette instabilité de façon sporadique.

Les mutations *APC*, *KRAS* et *BRAF* sont significativement plus fréquentes chez les patients de 50 ans ou plus, en revanche les altérations de *TP53* et *CTNNB1* étaient plus fréquentes chez les patients de moins de 40 ans [73].

5.2 Etat des lieux dans le cancer pancréatique

Le cancer du pancréas est principalement une maladie des personnes âgées avec environ 5 à 10% des patients diagnostiqués avant l'âge de 50 ans [79,80]. Le cancer du pancréas à début précoce (CPDP) est défini comme un cancer du pancréas diagnostiqué chez des patients de moins de 50 ans. Bien que le CPDP soit moins fréquent que le cancer du pancréas d'apparition tardive (CPDT), ils contribuent à un fardeau sociétal en termes d'années potentielles de vie perdues [81].

De nombreuses publications sur les patients atteints d'un CPDP sont simplement descriptives et leurs échantillons manquent de diversité et de puissance. Certaines études théorisent que les CPDP présentent des facteurs de risque spécifiques tels que les syndromes génétiques héréditaires, l'obésité et le tabagisme. Cependant, ces publications n'ont pas réussi à montrer de différences en termes SG et SSP [82,83]. De plus, il semblerait que les patients atteints d'un CPDP soient plus susceptibles de présenter une maladie avancée et soient moins susceptibles de présenter des comorbidités multiples en comparaison avec leurs homologues plus âgés [79,84].

Bien que de nombreuses études aient examiné les facteurs de risques modifiables associés aux patients atteints d'un CPDP, ce n'est que récemment, avec l'adoption généralisée du séquençage du génome, que les facteurs génétiques moins connus ont été étudiés. L'étude de Ben-Aharon a décrit les caractéristiques moléculaires des patients atteints d'un CPDP par rapport aux patients atteints d'un CPDT. Le CPDP présentait davantage de mutations *SMAD4* sans pour autant qu'il y ait de différence en termes de SG [85].

Sur le plan thérapeutique, il semblerait que les CPDP soient plus susceptibles de recevoir une chimiothérapie néoadjuvante et de subir une résection lorsqu'ils présentent une maladie résécable. De plus, ils étaient plus à même de recevoir du FOLFIRINOX en première ligne métastatique qu'un traitement par gemcitabine-nab-paclitaxel [86].

5.3 Etat des lieux dans le cancer gastrique

Le cancer de l'estomac est rare avant 30 ans. Au delà, il augmente rapidement et régulièrement pour atteindre un taux le plus élevé dans la 6 -ème et la 7-ème décade tant chez les hommes que chez les femmes.

Le cancer gastrique à début précoce appelé aussi « Early Onset Gastric Cancer » (EOGC) est défini comme un cancer gastrique se manifestant chez les patients de moins de 45 ans. En terme d'incidence, si on prend 45 ans comme âge seuil, l'incidence a légèrement diminué passant d'un niveau ajusté selon l'âge de 7,6 % en 1973 à 6 % en 1982 et a ensuite augmenté à 12,5 % en 2015, soit un doublement par rapport à son niveau le plus bas [87].

Les jeunes patients développent plus fréquemment des lésions diffuses qui surviennent souvent sur un fond de muqueuse gastrique histologiquement normale [88]. Certains de ces cas sont dus à des syndromes de prédisposition au cancer gastrique héréditaire. Les événements génétiques sous-jacents ne sont pas toujours connus mais peuvent impliquer notamment des mutations germinales de *CDH1*. Les mutations *CDH1*, par exemple, seraient plus fréquentes chez les jeunes patients, tandis que les mutations *BRAF* seraient en revanche plus fréquentes chez les patients plus âgés [87]. Les EOGC présentent des caractéristiques clinico-pathologiques et

moléculaires-génétiques différentes de celles des cancers gastriques à apparition tardive (> 50 ans). Il semblerait aussi que ces patients soient associés à des facteurs de mauvais pronostic, tels que le sous-type histologique diffus, l'histologie peu différenciée, la présence de cellules en anneau de signet et la fréquence accrue de métastases ganglionnaires [87–90]. D'autre part, des études récentes ont indiqué que le pronostic des jeunes patients est équivalent [88,91,92] ou meilleur que celui des patients d'âge moyen atteints de cancers au même stade [93–96] .

5.4 Etat des lieux dans le cancer des voies biliaires

En ce qui concerne les CVB du sujet jeune (<50 ans), il existe actuellement très peu de données dans la littérature scientifique que soit en termes d'incidence ou de facteur clinico-biologique identifié.

La seule étude s'intéressant à cette sous population est l'étude de Feng et al, publiée en janvier 2020 [97]. Cette étude avait pour but de fournir des informations clinico-biologiques et moléculaire chez des patients atteints d'un CVB âgé de 15 à 45 ans en se basant sur l'étude rétrospective de 3 bases de données chinoises.

En termes de résultats, comparativement aux adultes plus âgés (>45 ans), les patients jeunes atteints d'un CVB présentaient une SG plus faible (36 vs 44mois, p: 0.26), cependant la différence de SG n'était pas significative en analyse multivariée. En ce qui concerne les patients atteints d'un CVB de stade IV et soumis à une chimiothérapie, les patients jeunes étaient associés à une SG significativement plus faible (p : 0.03, hazard ratio (HR) : 3.01, intervalle de confiance à 95 % (IC) 1.14-4.91). La survie des patients jeunes était presque diminuée de moitié (1.5 ans) par rapport à

celle des patients plus âgés (3 ans). Toutefois, en raison de la petite taille de l'échantillon, il n'y avait pas de significativité statistique.

D'un point de vue anatomique, davantage de Cc ont été détectés dans le groupe des patients jeunes. L'instabilité microsatellitaire (MSI) a été observée chez 3 % des patients plus âgés dans cette étude. Néanmoins, aucun des patients jeunes ne présentait d'instabilité microsatellitaire. Dans cette étude, les patients jeunes présentaient une fréquence plus élevée de mutations de type *ASXL1* ($p : 0.02$) et *KMT2C* ($p : 0.02$) que leurs homologues plus âgés. Cependant, le niveau d'expression de ces trois gènes n'était associé ni au stade de la tumeur ni à une différence en termes de SG.

6 Objectif du travail de thèse

L'introduction précédente nous a permis de mettre en évidence qu'il existe une :

- Augmentation du nombre de patients jeunes (< 50 ans) atteints de cancers digestifs notamment dans le cancer colorectal et pancréatique avec des présentations cliniques différentes chez ces patients dits « early-onset ». Cependant, les données sont manquantes en ce qui concerne le CVB.

L'objectif principal de cette étude consiste à comparer les caractéristiques cliniques, biologiques, moléculaires, thérapeutiques et pronostiques de deux groupes de patients atteints d'un CVB.

Le premier groupe comprend des patients de moins de 50 ans et le deuxième groupe est constitué de patients âgés de 50 ans et plus.

7 Article

Management of biliary tract cancers in early onset patients: a French multicenter real-life study from the ACABI-PRONOBIL cohort.

Lebeaud A, Antoun L, Edeline J, Walter T, Bourien H, Fares N, Tournigand C, Lecomte T, Tougeron D, Hautefeuille V, Vienot A, J.Henriques, Willet N, Bachet JB, Smolenschi C, Hollebecque A, C.Neuzillet , Malka D, D.Vernerey, Boilève A, Turpin A

7.1 Introduction

Biliary tract cancers (BTC) are rare cancers worldwide, with incidence rates of 1.3 cases /100,000 inhabitants per year, and a poor prognosis with survival medians of 10-12 months in the metastatic or locally advanced stage [46,48]. They are considered as a heterogeneous group of tumors and most patients (pts) have advanced disease [13].

Recently, accumulating data concerning early-onset gastrointestinal cancers have been reported to have an unfavorable outcome compared to late-onset cancers due to more aggressive tumor biology and advanced stage at diagnosis: in colorectal, gastric, as well as pancreatic cancer [63,65,82,87,91,98].

For example, numerous studies have shown an increasing occurrence of colorectal cancers among individuals under the age of 50 in Western countries [63,66]. Moreover, these pts exhibit distinct clinical characteristics, including a higher prevalence of distal tumor localization [65,69,71], poorer tumor differentiation [72] often accompanied by a mucinous component, and a higher frequency of advanced histological stages involving lymph node or visceral invasion [74,77].

BTCs tend to be cancers of the elderly. For example, in France, the median age of BTC is 72 in men and 78 in women [2]. Few data are available on clinico-biological, pathological and molecular characteristics of early onset biliary tract cancers (EOBTC) defined as pts under 50 years of age. Similarly, data concerning their prognosis and treatments are warranted.

To date, only one study conducted by Feng et al [97] has identified specific clinico-pathological and genetic features associated with EOBTC. This study included a cohort of 49 pts with EOBTC. Younger pts had a higher frequency of *ASXL1* ($p = 0.02$) and *KMT2C* ($p = 0.02$) mutations than their older counterparts, and were more likely to have aggressive disease factors such as lower tumor differentiation and more advanced tumor stage.

Accordingly, we conducted a large retrospective study to compare the clinico-pathological, molecular and therapeutic characteristics and prognosis of pts with EOBTC and non-EOBTC, from the ACABI-PRONOBIL national multicenter cohort.

7.2 Material and methods

7.2.1 Study design

This is a retrospective, multicenter study in 16 French academic centers, university hospitals or comprehensive cancer centers. Demographical, clinical, biological and pathological data, therapeutic management, molecular profile, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were collected. Two groups were defined: EOBTC with an age below 50 years at diagnosis and non-EOBTC with an age above 50 years.

This study used electronic medical records to obtain comprehensive information on clinical, biological, treatment regimen, outcomes and molecular characteristics.

7.2.2 Patient Eligibility

Pts eligible for this study were aged 18 or over and had been diagnosed with a primary BTC (intrahepatic ACC, extrahepatic ACC, gallbladder adenocarcinoma). Ampullomas were excluded. Pts had to have been diagnosed from 2003 to June-2021 and have been followed up for at least 2 years. Exclusion criteria included pts under guardianship, pregnant women or those who refused to consent to the use of their medical data for research purposes.

7.2.3 Endpoint

7.2.3.1 Primary endpoint

The primary endpoint aim to evaluate the difference between EOBTC and non EOBTC in various characteristics: age, smoking status, tumoral localisation, comorbidity, tumor stage (cTNM), bilobar involvement, vascular involvement PS, BMI, tumor differentiation, therapeutic characteristic.

7.2.3.2 Secondary endpoints

The secondary objectives were to evaluate the differences between EOBTC and older-onset (≥ 50 years) in terms of Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS), Disease-free survival (DFS).

OS is defined as time between the date of initial diagnosis and the date of death, whatever the cause. Pts alived were censored at the last date of follow-up.

For unresectable pts, PFS was defined as the time between the date of initial diagnosis and the date of progression or death, whichever occurs first. Pts alived without documented progression were censored at the last date of follow-up.

For localized pts, DFS was defined as the time between the date of initial diagnosis and the date of recurrence or death, whichever occurs first. Pts alived without documented recurrence were censored at the last date of follow-up.

7.2.3.3 Exploratory aim

Explore the differences in molecular characteristics between EOBTC and non-EOBTC pts.

7.2.4 Statistical analysis

Data were collected retrospectively from pts medical records.

Differences were considered statistically significant at p values $p < 0.05$.

Pts characteristics were described with mean, standard deviation (std), median, q1-q3, min-max for continuous variables and with frequency and percentage for categorical variables. They were compared between pts with ≤ 50 y old and > 50 y old with Wilcoxon test for continuous variables and chi2 test or fisher test for categorical variables. Differences were considered statistically significant at p values $p < 0.05$.

Pts were described in the overall population and then separately in localized and unresectable/metastatic pts.

OS, DFS and PFS were estimated with the Kaplan Meier method and described with median and 95% confidence interval (CI). Survivals were compared between pts ≤ 50 y old and > 50 y old with the logrank test.

In the context of exploratory analyses, all statistical tests were two-sided and p values were not adjusted for multiple testing. All analyses were performed using SAS software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) and R software version 4.1.

7.2.5 Ethics

The ACABI-PRONOBIL cohort was approved by ethics committee. It is registered under N°ID-RCB :2021-A00835-36.

7.3 Result

7.3.1 Overall population

7.3.1.1 Clinico-pathological characteristics of the general population

1256 pts were included, of whom 188 (15%) had EOBTC, and 1068 (85%) had a non-EOBTC. Flow chart is reported in Appendix (Figure : 1).

In our cohort sex ratio was similar (Table: 1). EOBTC were more often active smokers prior to diagnosis (25.2% vs. 18.9%, $p: 0.0001$) (Table: 1), had fewer comorbidities according to Charlson (63.5% vs. 84.4%, $p < 0.0001$), and were also less likely to have cirrhosis (8.6% vs. 11.9%, $p: 0.22$) in comparison to non-EOBTC pts (Table: 2).

The mean body mass index (BMI) was lower (23.5 vs 25.6 kg/m²; $p: 0.00008$) in the EOBTC cohort. Most EOBTC had a Performans status (PS) of 0 or 1 (94.4% vs 88.5%, $p: 0.15$) (Table:3).

There were 59.3% vs 52.1% iCCAs in EOBTCs vs non EOBTC ($p: 0.2$), respectively. There was no difference in the proportion of perihilar tumors with 18.1% vs 19.5% in EOBTC vs non-EOBTC, respectively. Similarly, there was no difference in the occurrence of eCCA (13.1% vs. 13.9%, $p: 0.2$). At diagnosis, EOBTC pts had more bilobar involvement (47.7% vs 32.1%, $p: 0.0002$) (Table: 4).

Tumor stage distribution differed according to age at diagnosis with cT3-4 tumors in 49.9% vs. 32.2% of EOBTC pts vs non-EOBTC ($p: 0.0126$). Furthermore, EOBTC pts were more likely to have metastatic disease at the time of diagnosis than their older counterparts (67.5% vs. 57.4%, $p: 0.0097$). The frequency of extrahepatic metastases

at more than 3 sites was higher (20% vs. 10.7% p: 0.0472) in EOBTC pts. In terms of tumor differentiation, EOBTC pts were more likely to have poorly differentiated tumors (26.3% vs. 20.6%), but the results were non-significant (p: 0.3) (Table 4)

Table 1. Patient's demographic characteristics in overall population

		overall population n=1256		age <=50 n=188		age>50 n=1068		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Gender	Missing	2		1		1		0.5081
	Male	665	53.03	95	50.80	570	53.42	
	Female	589	46.97	92	49.20	497	46.58	
Age at diagnosis	n	1256		188		1068		<0.0001
	mean (std)	62.91 (12.06)		41.93 (6.23)		66.60 (8.54)		
	median	64.5		43.9		66.8		
	q1-q3	55.25-71.7		37.65-46.7		59.95-72.8		
	min-max	26.5-93.4		26.5-50		50.1-93.4		
	missing	0		0		0		
Smoking status	Missing	534		73		461		0.0001
	Never	407	56.37	77	66.96	330	54.37	
	reformed smoker	171	23.68	9	7.83	162	26.69	
	active	144	19.94	29	25.22	115	18.95	

Table 2. Comorbidities

		overall population n=1256		age <=50 n=188		age>50 n=1068		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Comorbidity (Charlson score)	Missing	358		51		307		<0.0001
	None	168	18.71	50	36.50	118	15.51	
	at least one	730	81.29	87	63.50	643	84.49	
Underlying cirrhosis	Missing	229		26		203		0.2299
	No	910	88.61	148	91.36	762	88.09	
	Yes	117	11.39	14	8.64	103	11.91	

Table 3. Clinical examination

		overall popula- tion n=1256		age <=50 n=188		age>50 n=1068		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Eastern Cooperative Oncology Group	Missing	161		26		135		0.1509
	0	338	30.87	55	33.95	283	30.33	
	1	641	58.54	98	60.49	543	58.20	
	2	94	8.58	7	4.32	87	9.32	
	3	22	2.01	2	1.23	20	2.14	
BMI (Kg/m2)	mean	25.38 (5.99)		23.57		25.67		0.00008
	(std)			(4.43)		(6.16)		
	median	24.7		22.9		25		
	q1-q3	21.8-27.8		20.5-26.3		22.1-28.1		
	min-max	15.2-105		15.2-36.9		15.2-105		
	missing	599		97		502		
Jaundice	missing	553		106		447		0.4772
	No	520	73.97	58	70.73	462	74.40	
	Yes	183	26.03	24	29.27	159	25.60	

Table 4. BTC history

		overall popula- tion n=1256		age <=50 n=188		age>50 n=1068		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Localisation	Missing	17		6		11		0.2004
	intrahepatic	659	53.19	108	59.34	551	52.13	
	perihilar	240	19.37	33	18.13	207	19.58	
	extrahepatic	171	13.80	24	13.19	147	13.91	
	distal gall bladder	169	13.64	17	9.34	152	14.38	
Underlying cirrhosis	Missing	229		26		203		0.2299
	No	910	88.61	148	91.36	762	88.09	
	Yes	117	11.39	14	8.64	103	11.91	
Biliary drainage	Missing	69		20		49		0.6399
	No	801	67.48	116	69.05	685	67.22	
	Yes	386	32.52	52	30.95	334	32.78	
Tumor differentiation	Missing	609		93		516		0.3043
	Well	181	27.98	21	22.11	160	28.99	
	moderately	227	35.09	37	38.95	190	34.42	
	poorly	139	21.48	25	26.32	114	20.65	
	not assessable	100	15.46	12	12.63	88	15.94	
Liver metastases / multifocal disease	Missing	38		9		29		0.1020
	No	647	53.12	85	47.49	562	54.09	

	Yes	571	46.88	94	52.51	477	45.91	
Bi-lobar disease	Missing	255		31		224		0.0002
	No	655	65.43	82	52.23	573	67.89	
	Yes	346	34.57	75	47.77	271	32.11	
Liver invasion > 50%	Missing	271		31		240		0.0747
	No	947	96.14	147	93.63	800	96.62	
	Yes	38	3.86	10	6.37	28	3.38	
Vascular invasion	Missing	260		34		226		0.1178
	No	826	82.93	121	78.57	705	83.73	
	Yes	170	17.07	33	21.43	137	16.27	
Metastases								
Extra-hepatic metastases	Missing	32		4		28		0.0620
	No	689	56.29	92	50.00	597	57.40	
	Yes	535	43.71	92	50.00	443	42.60	
If yes, n=535								
Number of sites	Missing	15		2		13		0.0472
	1	327	62.88	53	58.89	274	63.72	
	2	129	24.81	19	21.11	110	25.58	
	≥3	64	12.31	18	20.00	46	10.70	
Nodes	Missing	16		0		16		0.2887
	No	206	39.69	32	34.78	174	40.75	
	Yes	313	60.31	60	65.22	253	59.25	
Peritoneal	Missing	32		3		29		0.1248
	No	302	60.04	47	52.81	255	61.59	
	Yes	201	39.96	42	47.19	159	38.41	
Lung	Missing	30		4		26		0.5792
	No	349	69.11	63	71.59	286	68.59	
	Yes	156	30.89	25	28.41	131	31.41	
Bones	Missing	37		5		32		0.5941
	No	416	83.53	71	81.61	345	83.94	
	Yes	82	16.47	16	18.39	66	16.06	
Initial tumoral status								
cT	Missing	898		140		758		0.0126
	1	76	21.23	3	6.25	73	23.55	
	2	158	44.13	21	43.75	137	44.19	
	3	100	27.93	21	43.75	79	25.48	
	4	24	6.70	3	6.25	21	6.77	
cM	0	515	41.00	61	32.45	454	42.51	0.0097
	1	741	59.00	127	67.55	614	57.49	
cN	Missing	903		144		759		0.1985
	N-	208	58.92	22	50.00	186	60.19	
	N+	145	41.08	22	50.00	123	39.81	
Stage	M1	741	59.00	127	67.55	614	57.49	0.0247
	locally advanced	153	12.18	15	7.98	138	12.92	
	localized	362	28.82	46	24.47	316	29.59	

7.3.2 Localized biliary tract cancers

7.3.2.1 Clinico-pathological characteristics

A total of 362 pts (28.8%) had localized disease at diagnosis; 46 pts had EOBTC (13.3%), the majority of whom were men (54.4%) (Table: 5).

Table 5. Patients' demographic characteristics in localized population

		localized population n=362		age <=50 n=46		age>50 n=318		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Gender	Male	197	54.42	21	45.65	176	55.70	0.2013
	Female	165	45.58	25	54.35	140	44.30	
Age at diagnosis	mean (std)	63.37 (11.08)		42.85 (5.36)		66.35 (8.13)		<0.0001
	median	64.9		45		66.75		
	q1-q3	56.8-71.4		38.4-46.7		60.1-72.2		
	min-max	30.8-85.8		30.8-50		50.1-85.8		
	missing	0		0		0		
Smoking status	Missing	121		15		106		0.0176
	Never	138	57.26	24	77.42	114	54.29	
	reformed smoker	65	26.97	2	6.45	63	30.00	
	active	38	15.77	5	16.13	33	15.71	

7.3.2.2 Oncologic treatments

All pts in the localized study population received surgical treatment for their disease. 146 pts (47.7%) received adjuvant therapy in the study. Capecitabine therapy was initiated in 35% of EOBTC pts vs. 47.9% in non-EOBTC pts (p:0.28).

65% of EOBTC pts and 52% of non-EOBTC pts received treatment other than capecitabine. There was no statistically significant difference in the use of radiochemotherapy (p: 0.6) (Table 6).

Table 6. Surgical history of BTC primary tumor in localized patients

		localized population n=362		age <=50 n=46		age>50 n=316		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Surgery	yes	362	100.00	46	100.00	316	100.00	
	missing		10		1		9	
Adjuvant treatment	missing	56		5		51		0.8830
	No	160	52.29	21	51.22	139	52.45	
	Yes	146	47.71	20	48.78	126	47.55	
If adjuvant treatment, n=146								
Chemotherapy	No	3	2.05	0	0	3	2.38	1.00000
	Yes	143	97.95	20	100.00	123	97.62	
If chemotherapy, type	Capecitabine	66	46.15	7	35.00	59	47.97	0.2806
	Other	77	53.85	13	65.00	64	52.03	
Extern Radiotherapy alone	Missing	21		2		19		0.14400
	No	124	99.20	17	94.44	107	100.00	
	Yes	1	0.80	1	5.56	0	0	
Radiochemotherapy	Missing	21		2		19		0.60094
	No	117	93.60	18	100.00	99	92.52	
	Yes	8	6.40	0	0	8	7.48	

7.3.2.3 Oncological outcomes

Median DFS was not significantly different between the two groups (12.7 months vs 14.0 months, p: 0.26) (Figure: 2).

Median OS was not significantly different between the two groups (48.5 months vs. 48.8 months, p: 0.5234) (Figure: 3).

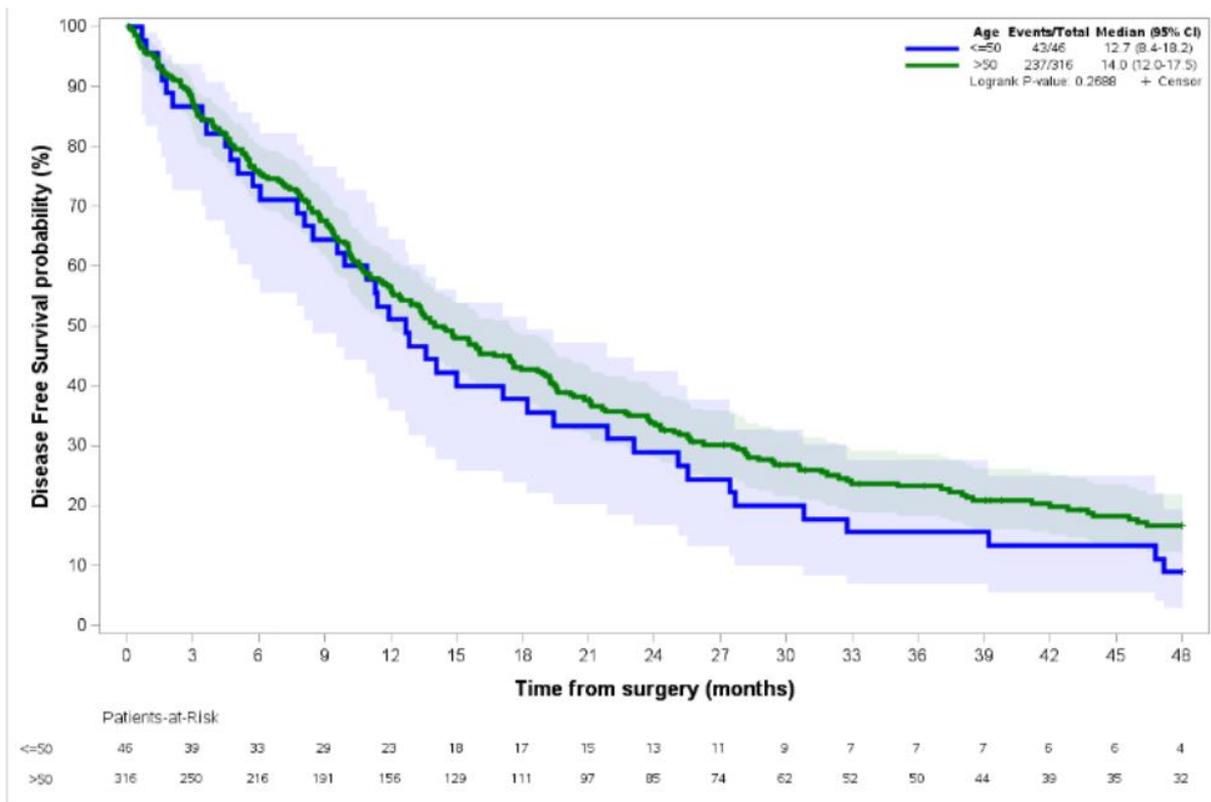


Figure 2: DFS regarding age at diagnosis

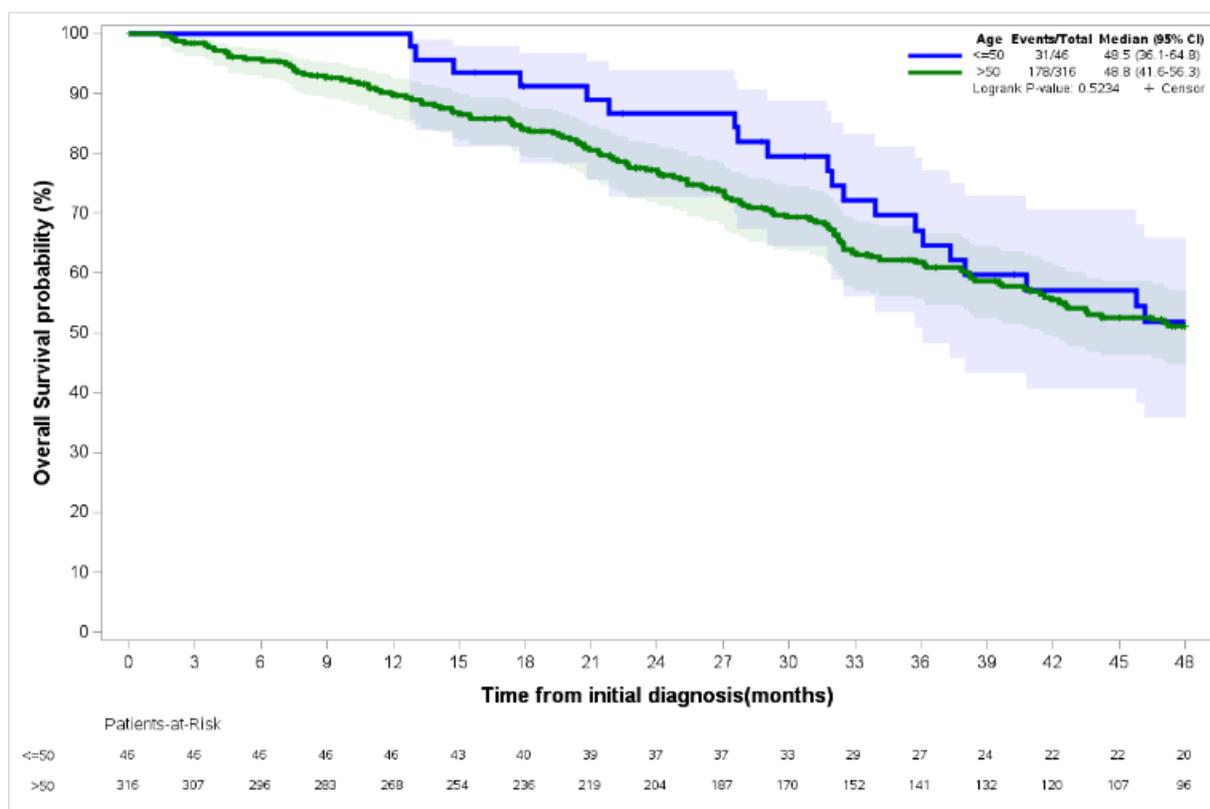


Figure 3: OS regarding age in localized population

7.3.3 Unresectable or metastatic biliary tract cancers

7.3.3.1 Clinico-pathological characteristics

A total of 894 pts in our cohort had locally advanced or metastatic disease at diagnosis (71.2%); 142 pts (15.9%) had EOBTc.

More EOBTc pts were non-smokers (63.1% vs 54.4%, p: 0.0031) (Table: 7). On the other hand, EOBTc pts were more often active smokers prior to diagnosis (28.5% vs. 20.6%, p: 0.0031) (Table: 7). EOBTc pts were generally less comorbid than non-EOBTc pts (64% vs. 82.9%, p: <0.0001). EOBTc pts were less likely to have cirrhosis

(9.3% vs. 12.7%, p: 0.2) but the results were statistically insignificant (Table: 8). Mean BMI was lower in the EOBTc cohort (23.6 vs 25.1 kg/m²; p: 0.003) (Table: 9).

There was no significant difference in terms of clinical presentation of the disease, notably the presence of jaundice and PS at diagnosis (Table: 9).

In pts with locally advanced or metastatic BTC, 64.7% of intrahepatic tumours were found in EOBTc versus 54.6% in non-EOBTc (p: 0.13). There was no difference in proportion of perihilar tumours, with 19.1% in EOBTc and 22.3% in non-EOBTc (p: 0.13). The same applied to eCCAs (7.3% vs. 8.1%, p: 0.13). At diagnosis, EOBTc pts had more bilobar involvement (61.4% vs. 45.1%, p: 0.0016) (Table: 10).

Tumor stage distribution differed between the 2 groups, with 76.4% cT3-4 in EOBTc versus 39.6% in non-EOBTc (p: 0.032). EOBTc pts had more frequently metastatic disease at diagnosis than their older counterparts (89.4% vs. 81.5%, p: 0.023). There was no statistically significant difference in terms of tumor differentiation (Table: 10).

Table 7. Patients' demographic characteristics in unresectable or metastatic population

		Unresectable population n=894		age ≤50 n=142		age >50 n=752		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Gender	Missing	2		1		1		0.9967
	Male	468	52.47	74	52.48	394	52.46	
	Female	424	47.53	67	47.52	357	47.54	
Age at diagnosis	mean (std)	62.73 (12.43)		41.64 (6.48)		66.71 (8.71)		<0.0001
	median	64.35		43.25		66.8		
	q1-q3	54.8-71.9		37.3-46.7		59.75-73.05		
	min-max	26.5-93.4		26.5-50		50.2-93.4		
	missing	0		0		0		
Smoking status	Missing	413		58		355		0.0031
	Never	269	55.93	53	63.10	216	54.41	
	reformed smoker	106	22.04	7	8.33	99	24.94	
	active	106	22.04	24	28.57	82	20.65	

Table 8. Comorbidities in unresectable population

		unresectable population n=894		age <=50 n=142		age>50 n=752		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Comorbidity (Charlson score)	Missing	302		42		260		<0.0001
	None at least one	120	20.27	36	36.00	84	17.07	
Underlying cirrhosis	Missing	205		24		181		0.2953
	No	605	87.81	107	90.68	498	87.22	
	Yes	84	12.19	11	9.32	73	12.78	

Table 9. Clinical examination in unresectable population

		unresectable population n=894		age <=50 n=142		age>50 n=752		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Eastern Cooperative Oncology Group	Missing	101		19		82		0.0684
	0	225	28.37	44	35.77	181	27.01	
	1	460	58.01	70	56.91	390	58.21	
	2	87	10.97	7	5.69	80	11.94	
	3	21	2.65	2	1.63	19	2.84	
Weight (Kg)	mean (std)	70.98 (15.32)		69.11 (16.13)		71.31 (15.17)		0.19709
	median	69		67		70		
	q1-q3	60-80		60-78		60-80.75		
	min-max	37-128		37-117		38-128		
	missing	419		71		348		
	Height (m)	mean (std)	1.68 (0.09)		1.71 (0.10)		1.68 (0.09)	
median		1.68		1.71		1.68		
q1-q3		1.6-1.75		1.63-1.78		1.6-1.74		
min-max		1.47-1.98		1.47-1.88		1.47-1.98		
missing		436		68		368		
BMI (Kg/m2)		mean (std)	24.93 (4.58)		23.64 (4.55)		25.17 (4.56)	
	median	24.5		23		24.7		
	q1-q3	21.5-27.5		20.65-25.85		21.8-27.8		
	min-max	15.2-43.2		15.2-36.9		16.4-43.2		
	missing	457		74		383		
	Jaundice	missing	350		73		277	
No		410	75.37	49	71.01	361	76.00	
Yes		134	24.63	20	28.99	114	24.00	

Table 10. BTC history in unresectable population

		unresectable population n=894		age ≤50 n=142		age >50 n=752		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Localisation	Missing	12		6		6		0.1313
	intrahepatic	496	56.24	88	64.71	408	54.69	
	perihilar	193	21.88	26	19.12	167	22.39	
	extrahepatic	71	8.05	10	7.35	61	8.18	
	distal gall bladder	122	13.83	12	8.82	110	14.75	
Underlying cirrhosis	Missing	205		24		181		0.2953
	No	605	87.81	107	90.68	498	87.22	
	Yes	84	12.19	11	9.32	73	12.78	
Biliary drainage	Missing	52		18		34		0.7331
	No	566	67.22	85	68.55	481	66.99	
	Yes	276	32.78	39	31.45	237	33.01	
Tumor differentiation	Missing	466		70		396		0.4107
	Well	109	25.47	14	19.44	95	26.69	
	moderately	139	32.48	27	37.50	112	31.46	
	poorly	108	25.23	21	29.17	87	24.44	
	not assessable	72	16.82	10	13.89	62	17.42	
Liver metastases / multifocal disease	Missing	26		7		19		0.1164
	No	342	39.40	45	33.33	297	40.52	
	Yes	526	60.60	90	66.67	436	59.48	
Bi-lobar disease	Missing	231		28		203		0.0016
	No	345	52.04	44	38.60	301	54.83	
	Yes	318	47.96	70	61.40	248	45.17	
Liver invasion > 50%	Missing	248		29		219		0.1880
	No	611	94.58	104	92.04	507	95.12	
	Yes	35	5.42	9	7.96	26	4.88	
Vascular invasion	Missing	236		31		205		0.0947
	No	519	78.88	81	72.97	438	80.07	
	Yes	139	21.12	30	27.03	109	19.93	
Metastases								
Extra-hepatic metastases	Missing	16		3		13		0.1618
	No	350	39.86	48	34.53	302	40.87	
	Yes	528	60.14	91	65.47	437	59.13	
If yes, n=528								
Number of sites	missing	14		1		13		0.0522
	1	321	62.45	53	58.89	268	63.21	
	2	129	25.10	19	21.11	110	25.94	
	≥3	64	12.45	18	20.00	46	10.85	
Nodes	Missing	16		0		16		0.2768
	No	206	40.23	32	35.16	174	41.33	
	Yes	306	59.77	59	64.84	247	58.67	
Peritoneal	Missing	27		2		25		0.1334
	No	300	59.88	47	52.81	253	61.41	
	Yes	201	40.12	42	47.19	159	38.59	

Lung	Missing	25		3		22		0.5608
	No	347	68.99	63	71.59	284	68.43	
	Yes	156	31.01	25	28.41	131	31.57	
Bones	Missing	32		4		28		0.6073
	No	414	83.47	71	81.61	343	83.86	
	Yes	82	16.53	16	18.39	66	16.14	
Initial tumoral status								
cT	Missing	771		125		646		0.0320
	1	18	14.63	1	5.88	17	16.04	
	2	50	40.65	3	17.65	47	44.34	
	3	39	31.71	10	58.82	29	27.36	
	4	16	13.01	3	17.65	13	12.26	
cM	0	153	17.11	15	10.56	138	18.35	0.0238
	1	741	82.89	127	89.44	614	81.65	
cN	Missing	772		129		643		0.4499
	N-	59	48.36	5	38.46	54	49.54	
	N+	63	51.64	8	61.54	55	50.46	
Stage	M1	741	82.89	127	89.44	614	81.65	0.0238
	locally advanced	153	17.11	15	10.56	138	18.35	

7.3.3.2 Oncologic treatments

A total of 818 pts, 65.2% of the cohort, received systemic chemotherapy as first-line metastatic treatment. In the EOBTC population, 100% of pts received first-line chemotherapy versus 93% of non-EOBTC pts (p: 0.0015) (Table 11).

In the first-line setting, 45.5% of EOBTC pts received GEMCIS chemotherapy versus 32% of non-EOBTC pts (p: 0.0091). The GEMOX protocol was more frequently used in non-EOBTC pts (56.5% vs. 43.3%, p: 0.0091). The mean number of first-line metastatic cycles was similar in the 2 groups (Table: 11).

In terms of toxicity, there were fewer neuropathies in the EOBTC group (36.2% vs. 54.8%, p: 0.0002). The other toxicity data were similar in the 2 groups.

In second line, significantly more EOBTC pts were treated (89.5% vs. 80.9%, p: 0.022) (Table: 12). EOBTC pts were more frequently treated with LV5FU/FOLFOX (22.3% vs. 19.2%, p: 0.0017), whereas non-EOBTC pts were more frequently treated with

FOLFIRI-based chemotherapy (44.6% vs. 31%, p: 0.0017). 21.6% of EOBTC pts versus 8% of non-EOBTC pts received other treatments. EOBTC pts statically received more targeted therapy (15% vs. 5.2%, p: 0.0005) (Table: 12).

In 3rd line, significantly more EOBTC pts were treated (63.2% vs. 45.3%, p: 0.007). There was no statistically significant difference in the choice of protocol with pts mostly receiving LV5FU/FOLFOX, FOLFIRI or Taxane (Table: 12).

Table 11. L1 treatment in unresectable population.

		unresectable po- pulation n=894		age <=50 n=142		age>50 n=752		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Chemotherapy L1	Missing	25		5		20		0.0015
	No	51	5.87	0	0	51	6.97	
	Yes	818	94.13	137	100.00	681	93.03	
if yes, n=818								
type	Missing	8		1		7		0.0091
	Gemcitabine alone	9	1.11	0	0	9	1.34	
	Other	83	10.25	15	11.03	68	10.09	
	gemcis	278	34.32	62	45.59	216	32.05	
	gemox	440	54.32	59	43.38	381	56.53	
At least one Break	yes	91	100.00	15	100.00	76	100.00	
	missing	727		122		605		
Number of cycles	mean (std)	9.04 (7.18)		8.69 (6.41)		9.12 (7.33)		0.83853
	median	7		7		7		
	q1-q3	4-12		4-12		4-12		
	min-max	1-55		1-45		1-55		
	missing	73		8		65		
Target therapy								
Target therapy alone	Missing	381		41		340		1.00000
	No	509	99.22	101	100.00	408	99.03	
	Yes	4	0.78	0	0	4	0.97	
Target therapy combined with Chemotherapy	Missing	31		6		25		0.18048
	No	770	97.84	126	96.18	644	98.17	
	Yes	17	2.16	5	3.82	12	1.83	

Toxicity							
Hematologic toxicity	Missing	99		21		78	0.2347
	No	305	42.42	55	47.41	250	41.46
	Yes	414	57.58	61	52.59	353	58.54
if yes, Grade 3-4	Missing	4		0		4	0.7402
	No	283	69.02	41	67.21	242	69.34
	Yes	127	30.98	20	32.79	107	30.66
Neuropathy	Missing	106		21		85	0.0002
	No	343	48.17	74	63.79	269	45.13
	Yes	369	51.83	42	36.21	327	54.87
If yes, Grade 3-4	Missing	17		2		15	0.3771
	No	306	86.93	33	82.50	273	87.50
	Yes	46	13.07	7	17.50	39	12.50
Digestive toxicity	Missing	107		21		86	0.3023
	No	356	50.07	53	45.69	303	50.92
	Yes	355	49.93	63	54.31	292	49.08
if yes, Grade 3-4	Missing	3		0		3	0.78187
	No	328	93.18	58	92.06	270	93.43
	Yes	24	6.82	5	7.94	19	6.57
	Yes	93	33.94	12	38.71	81	33.33

Table 12. Other treatment in unresectable population

		Unresectable population with L1 treatment						pvalue		
		n=818		age <=50 n=137		age>50 n=681				
		n	%	n	%	n	%			
Chemotherapy L2	Missing	58		13		45		0.0224		
	No	134	17.63	13	10.48	121	19.03			
	Yes	626	82.37	111	89.52	515	80.97			
Type	Missing	35		8		27		0.0017		
	GEMCIS / GEMOX	68	11.51	14	13.59	54	11.07			
	Gemcitabine alone	20	3.38	1	0.97	19	3.89			
	LV5FU2-CDDP ou FOLFOX	117	19.80	23	22.33	94	19.26			
	FOLFIRI	248	41.96	32	31.07	216	44.26			
	5FU ou Xeloda alone	48	8.12	5	4.85	43	8.81			
	Taxane	25	4.23	6	5.83	19	3.89			
	Other*	65	11.00	22	21.36	43	8.81			
	Target therapy combined with Chemotherapy	Missing	65		11		54			0.0005
		No	522	93.05	85	85.00	437		94.79	
Yes		39	6.95	15	15.00	24	5.21			
Type	Bevacizumab	2	5.13	1	6.67	1	4.17	0.1674		
	Cetuximab	2	5.13	1	6.67	1	4.17			
	Erlotinib	3	7.69	0	0	3	12.50			
	Sunitinib / Sorafenib	5	12.82	4	26.67	1	4.17			
	Other	27	69.23	9	60.00	18	75.00			
Chemotherapy L3	Missing	125		31		94		0.0007		
	No	360	51.95	39	36.79	321	54.68			
	Yes	333	48.05	67	63.21	266	45.32			
Type	Missing	46		10		36		0.5992		
	GEMCIS / GEMOX	22	7.67	3	5.26	19	8.26			
	Gemcitabine alone	12	4.18	1	1.75	11	4.78			
	LV5FU2-CDDP ou FOLFOX	61	21.25	13	22.81	48	20.87			
	FOLFIRI	67	23.34	15	26.32	52	22.61			
	5FU ou Xeloda alone	18	6.27	2	3.51	16	6.96			
	Taxane	52	18.12	8	14.04	44	19.13			
	Other	55	19.16	15	26.32	40	17.39			

7.3.3.3 Oncological outcomes

In the unresectable population, median PFS after initiation of first-line therapy in the metachronous metastatic population was not statistically different between the 2 groups (5.8 vs. 6.0 months, p:0.8) (Figure: 4).

Median OS was 17.0 months for EOBTC pts versus 16.2 months for the non-EOBTC pts (p: 0.0876) (Figure: 5).

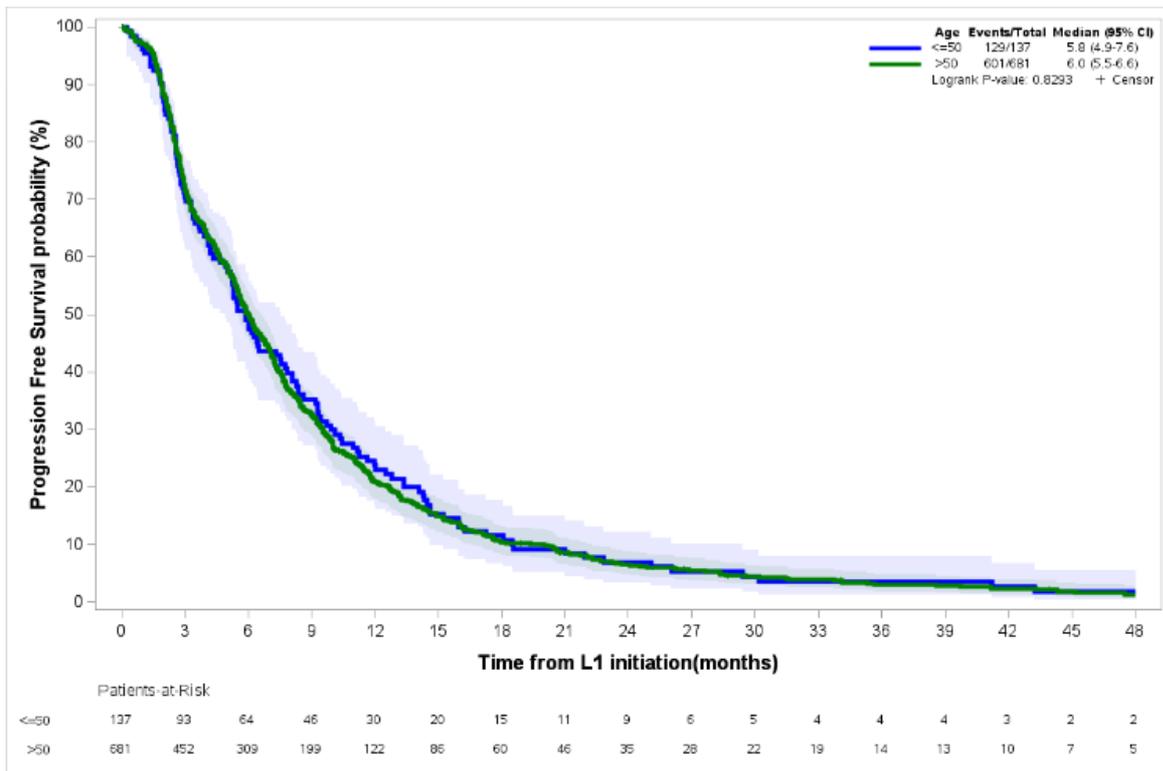


Figure 4: PFS in metachronous patients regarding age at recurrence

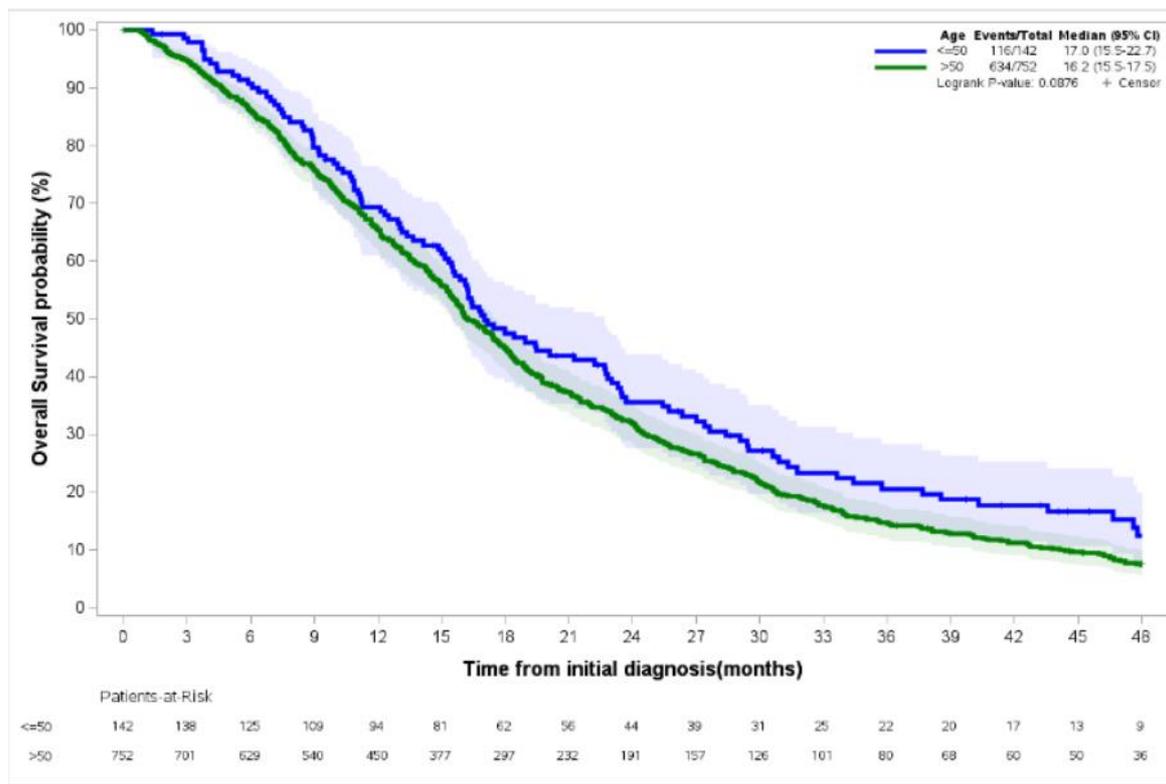


Figure 5: OS regarding age in unresectable population

7.3.3.4 Molecular profiling in advanced population

Among the unresectable or metastatic population, 198 pts (22.1%) underwent molecular analysis with a proportion of 37.3% in EOBTc pts and 19.2% in non-EOBTc pts ($p < 0.0001$). Among pts with available results, 21.5% of EOBTc pts and 10.8% of non-EOBTc pts showed no alterations ($p = 0.0294$). Concerning the molecular alterations identified, *IDH1* mutations were less frequent in EOBTc pts (7.8% vs. 16.6% in non-EOBTc pts, $p = 0.0294$), while *FGFR2* fusions were more frequent in EOBTc pts (11.7% vs. 7.9% in non-EOBTc pts, $p = 0.0294$). MMR status was more frequently assessed in EOBTc pts (65.4% vs 37.4% in non-EOBTc pts, $p < 0.0001$), but there was no statistically significant difference in dMMR status between the two groups (11.3% in EOBTc vs 3.5% in non-EOBTc pts, $p = 0.073$) (Table 13).

Table 13. Molecular testing at baseline in unresectable population

		unresectable popu- lation n=894		age <=50 n=142		age>50 n=752		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Molecular profile available	No/Missing	696	77.85	89	62.68	607	80.72	<0.0001
	Yes	198	22.15	53	37.32	145	19.28	
if molecular profile available, n=198								
Molecular profile	Missing	9		2		7		0.0294
	no alteration	26	13.76	11	21.57	15	10.87	
	Mutation IDH1	27	14.29	4	7.84	23	16.67	
	Fusion FGFR2	17	8.99	6	11.76	11	7.97	
	Amplification	13	6.88	0	0	13	9.42	
	HER2 mutation BRAF	2	1.06	0	0	2	1.45	
	v600e Other	104	55.03	30	58.82	74	53.62	
KRAS mutation	Missing	94		23		71		0.5685
	Wild-type	83	79.81	25	83.33	58	78.38	
	mutated	21	20.19	5	16.67	16	21.62	
MMR status done	Missing	433		60		373		<0,0001
	No	264	57.64	28	34.57	236	62.60	
	Yes	194	42.36	53	65.43	141	37.40	
If MMR done (n=335), MMR result	dMMR/MSI	11	5.67	6	11.32	5	3.55	0.07333
	pMMR/MSS	183	94.33	47	88.68	136	96.45	

7.4 Discussion

To our knowledge, this is the largest multicenter study describing characteristics and outcomes of young onset BTC pts. To date, the only study by Feng et al. to have described EOBTC [97] pts highlighted criteria for aggressive disease such as poor tumour differentiation and advanced tumour stage. We also found such criteria with the exception of tumor differentiation rate.

In our study, younger pts had a more advanced stage (cT stage) than the non-EOBTC group (p: 0.0126), similarly to other GI cancers such as pancreatic and colon cancer. EOBTC pts were also more likely to receive first-line and second-line palliative treatment. With regard to the intensity of systemic treatment, our results are

comparable to those observed in early onset metastatic colorectal cancer pts. The study conducted by Elisa Fontana et al [70] demonstrated that pts under the age of 50 received a higher intensity dose of chemotherapy-based treatment. Younger pts were more likely to complete the planned treatment duration (83.2% vs 78.2%, P: 0.0001) and received higher treatment dose intensity. Specifically, the difference was more significant in the 6-month regimen with 16% of pts with Early Onset Colorectal Cancer (EO-CRC) experiencing a 30% difference in the dose delivered between fluoropyrimidine and oxaliplatin, compared to 12% of pts with Later Onset Colorectal Cancer (LO-CRC).

Better general condition and fewer comorbidities have been identified in younger pts (63.5% vs. 84.4%, $p < 0.0001$), that might allow a more "aggressive" therapeutic approach. However, in our study, median OS was not different between the EOBTC and non-EOBTC groups, either in the entire cohort as a whole or in any of the subgroups of interest (localized or advanced disease). The lack of OS difference between EOBTC and non-EOBTC are similar to those already described in pancreatic cancer [82,98,99]. EOBTC pts from our cohort were also more likely to receive a second and third line of treatment.

Moreover, our study provides important clarifications by showing that molecular alterations differ between EOBTC and non-EOBTC pts. There was a significant drop in the frequency of *IDH1* mutations (7.8% vs. 16.6%, $p = 0.0294$) in EOBTC pts. In contrast, *FGFR2* Fusions (11.7 vs. 7.9%, $p = 0.0294$) were more frequently found in EOBTC pts. These results are similar to those of the Feng et al study, where more *FGFR2* fusion in younger pts (18.5% vs. 9.5%) were found [97]. Crucially, in our study, EOBTC pts benefited quite extensively from molecular profiling. Indeed, medical teams performed molecular profiling in this young population more exhaustively.

However, despite the exhaustive description of clinico-biological, molecular and therapeutic factors, and the survival results for young BTC pts aged <50 years, our study presents some limitations. The high proportions of pts receiving first- and second-line chemotherapy suggest the presence of selection bias in comparison to real-life population. Pts were recruited from a database in which the administration of an oncological treatment is a criteria of inclusion. In addition, the Acabi-Pronobil study required a minimum follow-up of two years in order to participate. A recent study conducted by Neuzillet et al was based on the nationwide hospitalization database “Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information” (PMSI) to analyze healthcare data. PMSI is a comprehensive and extensive database that captures information about all hospital admissions in France, including those occurring in both public and private healthcare facilities. This study found 62% of BTC pts who received only palliative care after diagnosis of the disease.

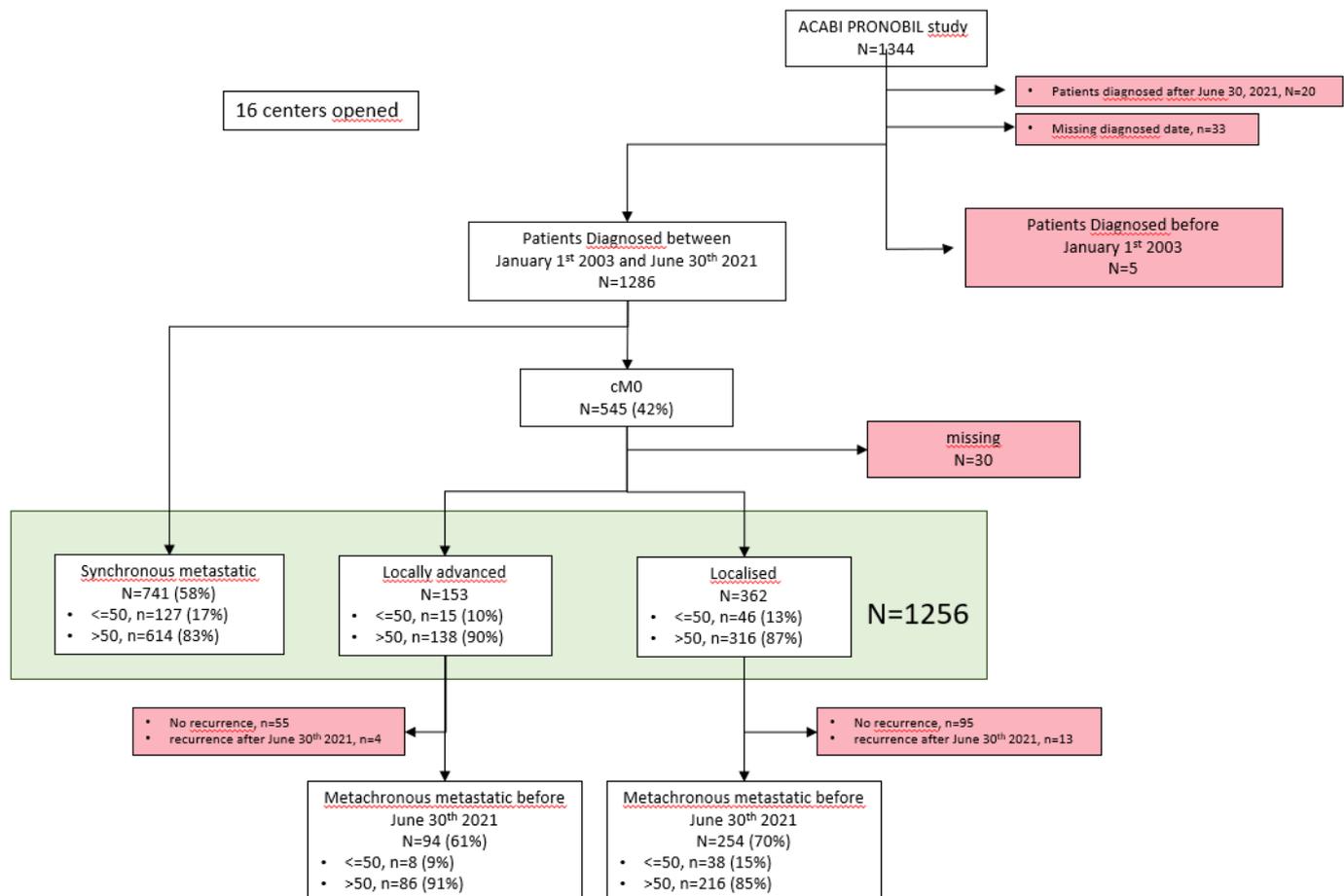
These results highlight the aggressive nature of BTC, and the highly pejorative prognosis despite recent advances on the molecular level [32]. Another concern is the high rate of pts who received second-line chemotherapy with FOLFIRI which is not the standard of care since publication of the ABC-06 trial [97] results. It can be explained by the pts inclusion period from 2003 to January 2022. Another limitation is the small sample size of pts who benefited from molecular profiling given that the availability of this type of test was rare for pts diagnosed before 2017.

7.5 Conclusion

In conclusion, EOBTC pts present an advanced tumor stage at diagnosis and receive more aggressive treatments. Despite more frequent molecular profiling efforts, fewer targetable alterations have been identified in the young onset population. Oncological outcomes are comparable to those observed in older BTC pts. Further clinical and translational studies are warranted to better characterize the specific profile of the young onset BTC.

7.6 Appendix

Figure 1 : Flow chart



8 Discussion

8.1 Points essentiels des résultats

L'objectif de cette étude était d'examiner les caractéristiques cliniques, biologiques, moléculaires, thérapeutiques et pronostiques des patients âgés de moins de 50 ans atteints d'un CVB et de les comparer à ceux âgés de plus de 50 ans présentant la même pathologie. Les résultats de cette analyse révèlent une prévalence plus élevée de caractéristiques tumorales défavorables chez les patients de moins de 50 ans atteints d'un CVB, notamment avec un stade plus avancé de la tumeur (stade cT), une fréquence plus élevée d'atteinte bilobaire hépatique et une fréquence plus élevée de patients présentant des métastases dès le diagnostic. Toutefois, il n'y avait pas de différence significative en termes de SG et de SSP entre les deux groupes, que ce soit chez les patients atteints d'une maladie localisée ou métastatique. Ces résultats en termes de SG sont similaires à ceux observés chez les patients jeunes (<50 ans) atteints de cancer du pancréas [82,98,99].

De plus, les patients de moins de 50 ans ont statistiquement reçu plus fréquemment un traitement systémique à base de chimiothérapie par rapport aux patients plus âgés. Cette étude est, à notre connaissance, la plus vaste étude multicentrique décrivant les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques, moléculaires et le pronostic des patients de moins de 50 ans atteints d'un cancer des voies biliaires. Nous avons choisi l'âge de 50 ans comme limite arbitraire pour les patients de l'étude, une convention largement utilisée dans la littérature [70,71,74,79,82,84,88,98].

Jusqu'à présent, l'étude menée par Feng et al. est la seule à s'être intéressée aux CVB chez les patients de moins de 50 ans [97]. Cette étude a également mis en évidence des critères d'agressivité de la maladie chez ces patients, tels qu'une faible différenciation tumorale et un stade tumoral plus avancé.

Notre étude a également confirmé ces résultats, à l'exception du taux de différenciation tumorale qui n'a pas présenté de différence significative entre les deux groupes. Cependant, notre étude a apporté des éclaircissements majeurs sur le plan moléculaire en révélant des différences dans les altérations moléculaires chez les patients jeunes (<50 ans) atteints de CVB. Nous avons observé une diminution significative de la fréquence de la mutation *IDH1* chez les patients jeunes (7.8 % contre 16.6 %, $p : 0.0294$). En revanche, la *fusion FGFR2* était plus fréquemment détectée chez les patients jeunes (<50 ans) (11.7 % contre 7.9 %, $p : 0.0294$). Ces résultats sont cohérents avec l'étude menée par Feng et al [97], qui a également observé une prévalence plus élevée de la *fusion FGFR2* chez les patients jeunes (18.5 % contre 9.5 %, $p : 0.14$).

De plus, notre étude a révélé que les patients jeunes (<50 ans) atteints de CVB ont plus fréquemment bénéficié d'un profilage moléculaire, ce qui suggère que les équipes médicales ont décidé de mener des tests plus approfondis chez cette population de patients. Ces résultats soulignent l'importance d'une évaluation moléculaire plus poussée chez les patients jeunes atteints de CVB pour une prise en charge personnalisée et ciblée.

Notre étude fournit des informations précieuses sur les caractéristiques moléculaires spécifiques des patients jeunes atteints de CVB. Ces résultats renforcent l'idée que l'âge peut influencer le profil moléculaire de la maladie et soulignent l'importance d'une prise en charge individualisée pour cette population de patients.

D'autres études sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de ces altérations moléculaires spécifiques chez les patients jeunes et explorer leur implication dans les options thérapeutiques.

8.2 Limites de l'étude

Plusieurs limites de notre étude méritent d'être soulignées. Tout d'abord, les proportions élevées de patients ayant reçu une première et une deuxième ligne de chimiothérapie suggèrent la présence d'un biais de sélection. Il est possible que la sélection des patients ait été influencée par l'exigence d'un suivi minimal de 2 ans et aussi par l'entrée dans la cohorte ACABI-PRONOBIL via la réalisation d'un traitement. Il convient également de souligner qu'une étude récente réalisée par Neuzillet et al, publiée dans The Lancet en 2022 [32], a permis d'analyser les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) et a révélé que près de 62% des patients atteints d'un CVB en France ne bénéficiaient que de soins palliatifs après le diagnostic de la maladie. Ces résultats soulignent l'agressivité de cette pathologie et remettent en question la représentativité de notre échantillon. En outre, une critique supplémentaire de notre étude concerne le taux élevé de patients ayant reçu une chimiothérapie de deuxième ligne selon le schéma FOLFIRI. Cependant, il est important de noter que depuis la publication de l'article de Lamarca et al en 2021 concernant les résultats de l'essai britannique ABC06 [56], ce schéma thérapeutique n'est plus considéré comme un traitement standard. Il est possible d'expliquer ces résultats par le fait que la période d'inclusion des patients s'étend de 2003 jusqu'à juin 2021, ce qui peut avoir influencé les pratiques de traitement au fil du temps.

Une autre limite majeure de notre étude réside dans la taille limitée de l'échantillon de patients ayant bénéficié d'un profilage moléculaire. Cette restriction de l'échantillon rend difficile la généralisation des résultats, en particulier étant donné que l'accès à ce type de test était rare pour les patients diagnostiqués avant 2017.

9 Conclusion

En conclusion, nos résultats soulignent des caractéristiques spécifiques des patients de moins de 50 ans atteints d'un CVB, en faveur d'une plus grande agressivité tumorale et d'un surtraitement par rapport aux sujets plus âgés. En revanche, les résultats d'analyses de survie sont comparables à ceux des patients plus âgés, ce qui pourrait être expliqué potentiellement par le surtraitement.

Malgré des analyses moléculaires plus fréquentes, on observe moins d'altérations ciblables chez les patients jeunes (<50 ans) telles que *IDH1*. A contrario, on retrouvait plus de fusions du gène *FGFR2*.

Enfin, il est nécessaire de mener des études supplémentaires cliniques et translationnelles afin de mieux préciser le profil spécifique de ce sous-groupe de patients jeunes atteints d'un CVB.

10 Références Bibliographiques

- [1] Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip J-M, Bedenne L, Faivre J, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: A French population-based study. *J Hepatol* 2011;54:306–10. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.039>.
- [2] Defossez G. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 2019.
- [3] Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40:472–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.11.030>.
- [4] Taylor-Robinson S, Toledano M, Arora S, Keegan T, Hargreaves S, Beck A, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut* 2001;48:816–20. <https://doi.org/10.1136/gut.48.6.816>.
- [5] Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33:1353–7. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.25087>.
- [6] Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, Bragazzi MC, Capocaccia R. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. *Dig Liver Dis* 2010;42:490–5. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.10.009>.
- [7] Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *The Oncologist* 2016;21:594–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0446>.
- [8] Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: Is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012;56:848–54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.015>.
- [9] Prise en charge du cholangiocarcinome intra-hépatique. FMC-HGE n.d. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-du-cholangiocarcinome-intra-hepatique/ (accessed April 18, 2023).
- [10] Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Hadkhale K, Färkkilä M. Risk factors, epidemiology and prognosis of cholangiocarcinoma in Finland. *United Eur Gastroenterol J* 2021;9:1128–35. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12154>.
- [11] Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broomé U, et al. Cholangiocarcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis: Risk Factors and Clinical Presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1205–11. <https://doi.org/10.1080/003655202760373434>.
- [12] Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: Lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:349–56. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282fbf9b3>.

- [13] Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klumpen H-J, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol* 2022;76:1109–21. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010>.
- [14] Todani T, Toki A. [Cancer arising in choledochal cyst and management]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1996;97:594–8.
- [15] Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk factors for intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2007;5:1221–8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.020>.
- [16] Sørensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller M, Linet M, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: A nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28:921–5. <https://doi.org/10.1002/hep.510280404>.
- [17] Shin H-R, Lee C-U, Park H-J, Seol S-Y, Chung J-M, Choi H-C, et al. Hepatitis B and C Virus, *Clonorchis sinensis* for the Risk of Liver Cancer: A Case-Control Study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996;25:933–40. <https://doi.org/10.1093/ije/25.5.933>.
- [18] Lee TY, Lee SS, Jung SW, Jeon SH, Yun S-C, Oh H-C, et al. Hepatitis B Virus Infection and Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Korea: A Case-Control Study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2008;103:1716–20.
- [19] Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, Lemmens V, Molina E, Pierannunzio D, et al. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999–2007: Results of EUROCARE-5. *Eur J Cancer* 2015;51:2169–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.034>.
- [20] Zhu H, Wang L, Wang M, He X, Xu W, Zhu W, et al. Prognostic value of resection margin length after surgical resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2021;222:383–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.12.022>.
- [21] Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2014;149:565–74. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.5137>.
- [22] Choi S-B, Kim K-S, Choi J-Y, Park S-W, Choi J-S, Lee W-J, et al. The Prognosis and Survival Outcome of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Surgical Resection: Association of Lymph Node Metastasis and Lymph Node Dissection with Survival. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3048. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0631-1>.
- [23] Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Sasaki H, et al. Elevated perioperative serum CA 19-9 levels are independent predictors of poor survival in patients with resectable cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2014;110:422–9. <https://doi.org/10.1002/jso.23666>.

- [24] for the Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS), Aoki S, Motoi F, Murakami Y, Sho M, Satoi S, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19–9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer* 2019;19:252. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5460-4>.
- [25] Yu T, Chen X, Zhang X, Zhang E, Sun C. Clinicopathological characteristics and prognostic factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a population-based study. *Sci Rep* 2021;11:3990. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83149-5>.
- [26] Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DSJ, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2011;104:726–34. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606087>.
- [27] Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primer* 2018;4:1–18. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.105>.
- [28] Yoon SB, Choi MH, Song M, Lee JH, Lee IS, Lee MAh, et al. Impact of preoperative body compositions on survival following resection of biliary tract cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:794–802. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12431>.
- [29] Coelho R, Silva M, Rodrigues-Pinto E, Cardoso H, Lopes S, Pereira P, et al. CA 19-9 as a Marker of Survival and a Predictor of Metastization in Cholangiocarcinoma. *GE Port J Gastroenterol* 2017;24:114–21. <https://doi.org/10.1159/000452691>.
- [30] Liu S-L, Song Z-F, Hu Q-G, Shan D, Hu S-B, Li J, et al. Serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 as a prognostic factor in cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Front Med China* 2010;4:457–62. <https://doi.org/10.1007/s11684-010-0240-1>.
- [31] Tella SH, Kommalapati A, Yadav S, Bergquist JR, Goyal G, Durgin L, et al. Novel staging system using carbohydrate antigen (CA) 19-9 in extra-hepatic cholangiocarcinoma and its implications on overall survival. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:789–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.01.016>.
- [32] Neuzillet C, Emery C, Teissier C, Bouée S, Lièvre A. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in France: A nationwide retrospective analysis. *Lancet Reg Health - Eur* 2022;15:100324. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100324>.
- [33] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park J-W, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268–89. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.021>.
- [34] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klümpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:127–40. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>.

- [35] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2021;19:541–65. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0022>.
- [36] Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg* 1996;224:628–38.
- [37] Lamarca A, Edeline J, McNamara MG, Hubner RA, Nagino M, Bridgewater J, et al. Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers. *Cancer Treat Rev* 2020;84. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101936>.
- [38] Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract, Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? *Cancer* 2002;95:1685–95. <https://doi.org/10.1002/cncr.10831>.
- [39] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly J-P, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;37:658–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00050>.
- [40] Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105:192–202. <https://doi.org/10.1002/bjs.10776>.
- [41] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:663–73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30915-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30915-X).
- [42] Guedj N, Zhan Q, Perigny M, Rautou P-E, Degos F, Belghiti J, et al. Comparative protein expression profiles of hilar and peripheral hepatic cholangiocarcinomas. *J Hepatol* 2009;51:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.03.017>.
- [43] Wiggers JK, Ruys AT, Groot Koerkamp B, Beuers U, ten Kate FJ, van Gulik TM. Differences in immunohistochemical biomarkers between intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1582–94. <https://doi.org/10.1111/jgh.12620>.
- [44] Phelip J-M, Vendrely V, Rostain F, Subtil F, Jouve J-L, Gasmi M, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer* 2014;50:2975–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.013>.
- [45] Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:460–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2710>.

- [46] Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>.
- [47] Pinto C, Zucali PA, Pagano M, Grosso F, Pasello G, Garassino MC, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1438–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00404-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00404-6).
- [48] Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022;1. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>.
- [49] 2019_cancer_voies_biliaires_TNCD.pdf n.d.
- [50] Barkay O, Mosler P, Schmitt CM, Lehman GA, Frakes JT, Johanson JF, et al. Effect of Endoscopic Stenting of Malignant Bile Duct Obstruction on Quality of Life. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:526. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318272440e>.
- [51] Deviere J, Baize M, Toeuf J de, Cremer M. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1988;34:95–101. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(88\)71271-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(88)71271-7).
- [52] Vienne A, Hobeika E, Gouya H, Lapidus N, Fritsch J, Choury AD, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 2010;72:728–35. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.06.040>.
- [53] Kim BJ, Hyung J, Yoo C, Kim K, Park S-J, Lee SS, et al. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer treated with first-line gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 740 patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:209–15. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3353-2>.
- [54] Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer* 2015;121:3290–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.29471>.
- [55] Fornaro L, Vivaldi C, Cereda S, Leone F, Aprile G, Lonardi S, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:156. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0267-x>.
- [56] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22:690–701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).

- [57] Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. REVIEW | New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov* 2017;7:943–62. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0245>.
- [58] Vogel A, Kasper S, Weichert W, Bitzer M, Block A, Riess H, et al. Panitumumab in combination with gemcitabine/cisplatin (GemCis) for patients with advanced KRAS WT biliary tract cancer: A randomized phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2015;33:4082–4082. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4082.
- [59] Leone F, Marino D, Cereda S, Filippi R, Belli C, Spadi R, et al. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016;122:574–81. <https://doi.org/10.1002/cncr.29778>.
- [60] Verlingue L, Malka D, Allorant A, Massard C, Ferté C, Lacroix L, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer* 2017;87:122–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.013>.
- [61] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023;388:228–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206834>.
- [62] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:796–807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
- [63] Sinicropo FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1547–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2200869>.
- [64] Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in Incidence of Colorectal Cancer Among Young Men and Women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1695–8. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0186>.
- [65] REACCT Collaborative. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Surg* 2021;156:865–74. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.2380>.
- [66] Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber TK, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut* 2019;68:2179–85. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319511>.
- [67] Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol* 2008;168:30–7. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn096>.
- [68] Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer. *Science* 2019;364:1133–5. <https://doi.org/10.1126/science.aaw2367>.
- [69] Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, Walch H, Fernandes GDS, Krishnan A, et al. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal

- Cancers. JNCI J Natl Cancer Inst 2021;113:1683–92. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab124>.
- [70] Fontana E, Meyers J, Sobrero A, Iveson T, Shields AF, Taieb J, et al. Early-Onset Colorectal Adenocarcinoma in the IDEA Database: Treatment Adherence, Toxicities, and Outcomes With 3 and 6 Months of Adjuvant Fluoropyrimidine and Oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2021;39:4009–19. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02008>.
- [71] Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo A, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol* 2019;13:109–31. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>.
- [72] O’Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do Young Colon Cancer Patients Have Worse Outcomes? *World J Surg* 2004;28:558–62. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7306-7>.
- [73] Lieu CH, Golemis EA, Serebriiskii IG, Newberg J, Hemmerich A, Connelly C, et al. Comprehensive Genomic Landscapes in Early and Later Onset Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2019;25:5852–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0899>.
- [74] Kneuert PJ, Chang GJ, Hu C-Y, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Vilar E, et al. Overtreatment of Young Adults With Colon Cancer: More Intense Treatments With Unmatched Survival Gains. *JAMA Surg* 2015;150:402–9. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.3572>.
- [75] Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-Stage Colorectal Cancer in Persons Younger Than 50 Years Not Associated With Longer Duration of Symptoms or Time to Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:728-737.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.038>.
- [76] Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE, Jomaa DM, Hardiman KM, Hendren S. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening. *Cancer* 2016;122:929–34. <https://doi.org/10.1002/cncr.29716>.
- [77] Saraste D, Järås J, Martling A. Population-based analysis of outcomes with early-age colorectal cancer. *Br J Surg* 2020;107:301–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.11333>.
- [78] Poynter JN, Siegmund KD, Weisenberger DJ, Long TI, Thibodeau SN, Lindor N, et al. Molecular characterization of MSI-H colorectal cancer by MLH1 promoter methylation, immunohistochemistry and mismatch repair germline mutation screening. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2008;17:3208–15. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0512>.
- [79] Ansari D, Althini C, Ohlsson H, Andersson R. Early-onset pancreatic cancer: a population-based study using the SEER registry. *Langenbecks Arch Surg* 2019;404:565–71. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01810-0>.
- [80] Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:197–209. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2005.10.001>.

- [81] The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:934–47. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30347-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30347-4).
- [82] Takeda T, Sasaki T, Inoue Y, Okamoto T, Mori C, Mie T, et al. Early-onset pancreatic cancer: Clinical characteristics and survival outcomes. *Pancreatol* 2022;22:507–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.04.003>.
- [83] Duffy A, Capanu M, Allen P, Kurtz R, Olson S h., Ludwig E, et al. Pancreatic adenocarcinoma in a young patient population—12-year experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Surg Oncol* 2009;100:8–12. <https://doi.org/10.1002/jso.21292>.
- [84] Tingstedt B, Weikämper C, Andersson R. Early onset pancreatic cancer: a controlled trial. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol* 2011;24:206–12.
- [85] Ben-Aharon I, Elkabets M, Pelosof R, Yu KH, Iacubuzio-Donahue CA, Leach SD, et al. Genomic Landscape of Pancreatic Adenocarcinoma in Younger vs Older Patients: Does Age Matter? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2019;25:2185–93. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3042>.
- [86] Mendis SR, Lipton LR, Ananda S, Michael M, McLachlan S-A, Thomson BN, et al. Early-onset pancreatic cancer: Defining contemporary presentation, treatment, and outcomes in the under 50 age group using real-world data. *J Clin Oncol* 2022;40:533–533. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.533.
- [87] Bergquist JR. Early-onset gastric cancer is a distinct disease with worrisome trends and oncogenic features 2019.
- [88] Pisanu A, Podda M, Cois A, Ucheddu A. Gastric Cancer in the Young: Is It a Different Clinical Entity? A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:125038. <https://doi.org/10.1155/2014/125038>.
- [89] Rona KA, Schwameis K, Zehetner J, Samakar K, Green K, Samaan J, et al. Gastric cancer in the young: An advanced disease with poor prognostic features. *J Surg Oncol* 2017;115:371–5. <https://doi.org/10.1002/jso.24533>.
- [90] Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric Cancer in Young Patients: Demographic, Clinicopathological, and Prognostic Factors in 92 Patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:346–51. <https://doi.org/10.1007/s10434-000-0346-9>.
- [91] Santoro R, Carboni F, Lepiane P, Ettore GM, Santoro E. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. *Br J Surg* 2007;94:737–42. <https://doi.org/10.1002/bjs.5600>.
- [92] Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono HA, et al. Clinicopathological features of gastric carcinoma in younger and middle-aged patients: a comparative study. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2006;10:1023–32. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2006.03.001>.
- [93] Llanos O, Butte JM, Crovari F, Duarte I, Guzmán S. Survival of Young Patients after Gastrectomy for Gastric Cancer. *World J Surg* 2006;30:17–20. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-7935-5>.

- [94] Kong X, Wang J-L, Chen H-M, Fang J-Y. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and Elderly patients with gastric carcinoma: A meta analysis. *J Surg Oncol* 2012;106:346–52. <https://doi.org/10.1002/jso.23004>.
- [95] Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, Sierzega M, Jedrys J, Szczepanik AM, et al. Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:37–43. <https://doi.org/10.1007/s00423-007-0208-z>.
- [96] Al-Refaie WaddahB, Hu C-Y, Pisters PWT, Chang GJ. Gastric Adenocarcinoma in Young Patients: A Population-Based Appraisal. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2800–7. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1647-x>.
- [97] Feng H, Tong H, Yan J, He M, Chen W, Wang J. Genomic Features and Clinical Characteristics of Adolescents and Young Adults With Cholangiocarcinoma. *Front Oncol* 2020;9.
- [98] Piciucchi M, Capurso G, Valente R, Larghi A, Archibugi L, Signoretti M, et al. Early onset pancreatic cancer: Risk factors, presentation and outcome. *Pancreatology* 2015;15:151–5. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.01.013>.
- [99] Ntala C, Debernardi S, Feakins RM, Crnogorac-Jurcevic T. Demographic, clinical, and pathological features of early onset pancreatic cancer patients. *BMC Gastroenterol* 2018;18:139. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0866-z>.

11 Annexes

11.1 ANNEXE 1 : STATUT TNM des CCI (8EME EDITION 2017)

T – Tumeur primitive

- TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 : Pas de tumeur primitive
- Tis : Carcinome in situ (tumeur intra-canalair)
- T1 Tumeur unique, sans invasion vasculaire
 - T1a : ≤ 5 cm de grand axe
 - T1b : > 5 cm de grand axe
- T2 : Tumeur unique avec invasion vasculaire intra-hépatique, ou tumeurs multiples (avec ou sans invasion vasculaire)
- T3 : Tumeur avec perforation du péritoine viscéral
- T4 : Tumeur envahissant localement les structures extra-hépatiques via une invasion hépatique directe

N – Ganglion

- NX : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
- N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)

M – Métastase

- MX : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte métastatique à distance
- M0 : pas de métastase
- M1 : présence de métastase(s) à distance

11.2 Annexe 2 : Statut TNM des CCe (8EME EDITION 2017)

T – Tumeur primitive

- TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 : Pas de tumeur primitive
- Tis : Carcinome in situ (tumeur intra-canalair)e
- T1 : Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculouse
 - T1a : Tumeur envahissant la lamina propria
 - T1b : Tumeur envahissant la musculouse
- T2 : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse ou dans le tissu hépatique.
 - T2a : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse (face péritonéale)
 - T2b : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension au foie (face hépatique)
- T3 : Tumeur avec perforation du péritoine viscéral et/ou invasion directe du foie et/ou d'un organe/structure extra-hépatique (par contiguïté) (estomac, duodénum, colon, pancréas, omentum, voies biliaires extrahépatiques)
- T4 : Atteinte du tronc porte, de l'artère hépatique commune ou envahissant plus de 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)

N – Ganglion

- NX : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
- N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : 1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
- N2 : ≥ 4 métastases ganglionnaires régionales

M- Métastase

- MX : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte métastatique à distance
- M0 : pas de métastase
- M1 : présence de métastase(s) à distance

11.3 Annexe 3 : statut TNM des cholangiocarcinome péri-hilaire (8EME EDITION 2017)

T – Tumeur primitive

- TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 : Pas de tumeur primitive
- Tis : Carcinome in situ / dysplasie de haut grade
- T1 : Tumeur confinée à la voie biliaire (invasion jusqu'au muscle ou au tissu fibreux)
- T2 : Tumeur dépassant la paroi de la voie biliaire
 - T2a : Extension au tissu adipeux
 - T2b : Extension dans le parenchyme hépatique adjacent
- T3 : Atteinte unilatérale des branches de la veine porte ou de l'artère hépatique
- T4 : Atteinte du tronc de la veine porte ou atteinte bilatérale des branches portales ou atteinte de l'artère hépatique commune ou atteinte bilatérale des canaux biliaires secondaires ou atteinte unilatérale des canaux biliaires secondaires avec envahissement controlatéral de la veine porte ou de l'artère hépatique

N – Ganglion

- NX : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
- N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : 1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
- N2 : ≥ 4 métastases ganglionnaires régionales

M – Métastase

- MX : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte métastatique à distance
- M0 : pas de métastase
- M1 : présence de métastase(s) à distance

11.4 Annexe 4 : Statut TNM des tumeurs de la vésicule biliaire (8 EME EDITION 2017)

T – Tumeur primitive

- TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 : Pas de tumeur primitive
- Tis : Carcinome in situ (tumeur intra-canalaire)
- T1 : Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculuse
 - T1a : Tumeur envahissant la lamina propria
 - T1b : Tumeur envahissant la musculuse
- T2 : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse ou dans le tissu hépatique
 - T2a : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse (face péritonéale)
 - T2b : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension au foie (face hépatique)
- T3 : Tumeur avec perforation du péritoine viscéral et/ou invasion directe du foie et/ou d'un organe/structure extra-hépatique (par contiguïté) (estomac, duodénum, colon, pancréas, omentum, voies biliaires extra-hépatiques)
- T4 : Atteinte du tronc porte, de l'artère hépatique commune ou envahissant plus de 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)

N – Ganglion

- NX : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
- N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : 1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
- N2 : ≥ 4 métastases ganglionnaires régionales

M – Métastase

- MX : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte métastatique à distance
- M0 : pas de métastase
- M1 : présence de métastase(s) à distance

11.5 Annexe 5 : Synopsis étude Acabi-Pronobil

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	ACABi PRONOBIL N° IDRCB : 2021-A00835-36
Co-Responsables scientifiques	Dr Cindy NEUZILLET Pr Astrid LIEVRE Dr Julien EDELINE Pr Eric ASSENAT Pr Emmanuel BOLESLAWSKI Méthodologie/statistiques : Dewi Vernerey
Promoteur	Gercor
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. 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)
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	<ul style="list-style-type: none"> - 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

	<ul style="list-style-type: none"> - Etudier l'effet des traitements sur la survie sans progression (SSP) chez les patients non opérés - Etudier la toxicité de ces stratégies (CTCAE v5.0) - Etudier le taux de complications (classification de Clavien) et de décès post-opératoires (dans les 30 jours suivant l'opération) chez les patients opérés <p>NB : Pendant l'étude, la base de données de tous les patients répertoriés pourra être accessible 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 cohorte rétro-prospective (diagnostic entre 2003 et 2020) et prospective (diagnostic entre 2021 et 2030) multicentrique</p> <p>Suivi pendant 10 ans à partir du diagnostic initial du cancer <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"> 1. Cancer des voies biliaires (intra-hépatique, extra hépatique, ou vésicule biliaire, <i>ampullomes exclus</i>) confirmé cyto/histologiquement 2. Age \geq 18 ans 3. Diagnostic entre 2003 et 2030 4. Recueil de la non opposition écrite +/- consentement signés pour les analyses génétiques (N.B. : dérogation demandée pour les patients décédés) <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"> 1. Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice 2. Femme enceinte ou allaitante 3. Toute situation médicale, psychique ou sociale qui pourrait empêcher la compliance au protocole selon l'évaluation de l'investigateur 4. Refus de participer à l'étude
Actes courants faisant l'objet de la recherche (rétrospectif et prospectif)	<p>- Tumeurs : analyses sur blocs FFPE (+/- congélation si disponible) des pièces opératoires et/ou biopsies diagnostiques (radiologie ou endoscopie interventionnelle) - Données initiales et de suivi cliniques, biologiques et radiologiques issues du soin (eCRF).</p>
Actes courants faisant l'objet de la recherche (prospectif uniquement)	<p>Recueil supplémentaire et minime en accord avec les limites fixées pour les RIPH 3 (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"> - Prélèvements sanguins \approx 20 ml : sérum, plasma - 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).
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	<p>Pas de bénéfice direct immédiat pour les participants. Meilleure stratification pronostique des patients.</p> <p>Identification de marqueurs prédictifs de réponse aux traitements.</p>

	<p>Meilleure connaissance de l'efficacité et de la tolérance des différentes stratégies thérapeutiques.</p> <p>Identification de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques (données préliminaires au développement d'études cliniques prospectives),</p>
Déroutement pratique	<p><u>Rétrospectif (diagnostic depuis plus de 10 ans) :</u> - 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 (collection biologique tumeur).</p> <p><u>Rétro-prospectif (diagnostic depuis moins de 10 ans) et prospectif :</u> - 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>Note: 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 d'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 vingtaine 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, environ 1350 patients seront inclus dans la cohorte prospective.</p> <p>Si nous considérons un taux de patients non analysables ou perdus de vue de 20%, alors environ 1100 patients pourront être analysés dans la recherche PRONOBIL.</p> <p>Les patients de l'étude PRONOBIL seront ajoutés aux 400 patients déjà collectés rétrospectivement dans la cohorte CT2BIL, soit 1500 patients au total pourront être analysés.</p> <p>Avec un taux attendu de patients avec une SG inférieure à 6 mois de 30%, alors 450 événements (décès) seront disponibles et permettront d'analyser jusqu'à (450/20 ; règle de Concato) 22 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, nous pourrions espérer l'identification</p>

	<p>de 18 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>
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. 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 vingtaine de centres impliqués
Calendrier de la recherche	<p>- durée d'inclusion : 2021-2030</p> <p>- durée de participation : 10 ans (suivi minimum 2 ans)</p>

AUTEUR : Nom : LEBEAUD **Prénom :** ANTOINE

Date de Soutenance : 07/07/2023

Titre de la Thèse : Etude rétrospective multicentrique à partir de la cohorte ACABI-PRNOBIL comparant les facteurs clinico-biologiques, les traitements et le pronostic entre les patients de moins de 50 ans et de plus de 50 ans atteints de cancers des voies biliaires.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Oncologie

DES + FST ou option : Oncologie médicale

Mots-clés : cancers des voies biliaires, cholangiocarcinome, caractéristiques clinico-biologique, sujet jeune, early-onset

Résumé :

Introduction: Les cancers des voies biliaires (CVB) sont des cancers rares et de mauvais pronostic. Peu de données sont disponibles sur les CVB à début précoce, définis comme des patients (pts) âgés de moins de 50 ans (EOBTC).

Méthode: Une revue rétrospective des dossiers a été réalisée chez des pts traités pour CVB dans 16 centres français entre 2003 et 2021. Les données sur les caractéristiques clinico-biologiques, la prise en charge thérapeutique et le profil moléculaire ont été recueillies. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier.

Résultats:

1256 pts atteints de CVB ont été inclus. Les pts EOBTC (n:188, 15%) avaient moins de comorbidités selon le score de Charlson (63.5% vs 84.4%, p: <0,0001), un stade tumoral plus élevé (cT3-4: 49.9% vs 32.1%, p:0.0126), une atteinte hépatique bilobaire (47.7% vs 32.1%, p:0.0002) et plus fréquemment une maladie d'emblée métastatique (67.5% vs 57.4%, p:0.0097) par rapport aux pts plus âgés. Pas de différence en ce qui concerne la localisation tumorale (intrahépatique vs extrahépatique vs vésicule biliaire), le Performan statuts (PS) (PS 0-1: 94.4% vs 85.5%, p:0,15), et le sex-ratio. Le traitement systémique de première ligne des CVB avancé (n=818, 65.2%) était principalement un doublet par GEMCIS (45.5% vs 32.1%, p:0.0091) ou GEMOX (43.3% vs 56.5%, p:0.0091) chez les pts EOBTC vs non-EOBTC respectivement. Les pts EOBTC ont reçu plus fréquemment un traitement de 2ème ligne (89.5% vs 80.9%, p:0.02). Pour les pts atteints de CVB avancé, la SG médiane était de 17,0 mois contre 16,2 mois (p:0.8) et la mPFS était de 5.8 mois contre 6.0 mois (p:0.89), respectivement chez les pts atteints de CVB avancé et chez les pts plus âgés. Un profilage moléculaire a été réalisé chez 37,3% des pts EOBTC contre 19.2% des pts non-EOBTC (p: <0.0001). En ce qui concerne les altérations moléculaires identifiées, *IDH1* étaient moins fréquentes chez les pts EOBTC (7.8% contre 16.6% p : 0.0294). Tandis que les fusions du gène *FGFR2* étaient plus fréquentes chez les pts EOBTC (11.7% contre 7.9% p : 0.0294).

Conclusion: Les pts EOBTC présentaient une maladie plus avancée au moment du diagnostic, ils étaient traités plus lourdement à un stade avancé et ont une SSP et une SG similaires à celles des pts plus âgés. Le profilage moléculaire a été plus souvent réalisé chez les pts EOBTC. Les profils moléculaires des pts EOBTC semble différer des pts plus âgés.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr Nicolas Penel

Asseseurs : Monsieur le Dr Guillaume Millet
Monsieur le Dr Vincent Bourgeois

Directeur : Monsieur le Dr Anthony Turpin