

<b>Titre</b>	<b>Etude prospective de phase II, multicentrique, randomisée en ouvert, évaluant l'efficacité de la Radiothérapie Interne Sélective (Microsphères de verre marquées à l'Yttrium-90) associée à la Capecitabine en néoadjuvant dans le traitement du CHolangiocarcinome intra-hépatique Opérable.</b>
<b>Acronyme</b>	SIROCHO (Selective Interne Radiation therapy for Operable intrahepatic CHolangiocarcinoma)
<b>Mots clés</b>	Foie ; cholangiocarcinome, cancer des voies biliaires, oncologie interventionnelle, radioembolisation
<b>Sponsor de l'étude</b>	<b>CLCC Eugène Marquis</b>
<b>Investigateur Coordonnateur</b>	Dr Julien EDELINE – Oncologue médical
<b>Rationnel de l'étude</b>	<p>Le traitement du cholangiocarcinome intra-hépatique (CCIH) reste difficile. De nombreux patients sont atteints de tumeurs non résécables, et la survie après résection n'a été que légèrement améliorée par l'utilisation de capecitabine en adjuvant. Un des facteurs pronostiques majeurs est la marge de résection, les patients ayant des marges envahies (R1) ou étroites (&lt;5mm) ont des risques de récurrence plus élevés.</p> <p>La Radiothérapie Interne Sélective (SIRT) utilisant des microsphères de verre chargées en Yttrium-90 (aussi connue sous le nom SIRT) est un traitement intéressant dans les CCIH non résécables. Dans une étude de phase II, nous avons montré un taux de réponse de 39% et un taux de contrôle de la maladie de 98%. De manière intéressante, 9 des 41 patients ont pu voir leurs tumeurs répondre suffisamment pour être secondairement réséquées. Nous avons par ailleurs, récemment suggéré dans une étude rétrospective, que les patients réséqués après radioembolisation avaient un meilleur pronostic que les patients opérés d'emblée, malgré des caractéristiques initiales de leurs tumeurs plus défavorables.</p> <p>Malgré l'absence de traitement en néoadjuvant validé et compte tenu des effets prometteurs de la SIRT et de la chimiothérapie associée dans le contexte des tumeurs non résécables, et du pronostic significatif d'obtenir des marges chirurgicales étroites. Notre objectif est donc d'étudier cette combinaison de traitements en situation néoadjuvante des CCIH opérables.</p>
<b>Type d'étude</b>	Recherche Impliquant la Personne Humaine de type I évaluant un radiopharmaceutique
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'association de la SIRT et de la capecitabine en situation néoadjuvante dans le cadre du traitement des patients atteints d'un cholangiocarcinome résécable.</li> </ul>

	<p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluer la sécurité de la combinaison néoadjuvante de la SIRT et de la capecitabine ;</li> <li>▪ Evaluer la qualité de vie des patients traités par la combinaison néoadjuvante de la SIRT et de la capecitabine.</li> </ul> <p><u>Etude ancillaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Facteurs prédictifs de la réponse au traitement.</li> </ul>
<b>Critères d'évaluation</b>	<p><u>Critère principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proportion de patients présentant des marges chirurgicales adéquates, définies comme une marge <math>\geq 5</math>mm.</li> </ul> <p><u>Critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proportion de patients réséqués ;</li> <li>▪ Proportion de patients avec des marges R0 et R1 ;</li> <li>▪ Proportion de patients ayant une réponse objective observée selon les critères RECIST 1.1 et CHOI dans le bras expérimental avant chirurgie ;</li> <li>▪ Pourcentage moyen de tissu présentant nécrose dans les prélèvements réséqués ;</li> <li>▪ Survie sans maladie, la durée de l'évènement sera mesurée à partir de la chirurgie jusqu'à la récurrence (locale ou à distance) ou jusqu'au décès des patients, quelle qu'en soit la cause. Les patients ne pouvant pas être opérés ou présentant une maladie évolutive pendant la phase néoadjuvante (ou au moment de la chirurgie) qui empêche la chirurgie (ou la résection hépatique) ne seront pas considérés dans la population à risque ;</li> <li>▪ Survie globale, la durée de l'évènement sera mesurée de la randomisation jusqu'au décès des patients, quelle qu'en soit la cause. Des mises à jour du statut vital des patients seront effectuées régulièrement jusqu'à la fin de l'étude, c'est – à – dire la dernière visite du dernier patient ;</li> <li>▪ Fréquence de la survenue d'évènements indésirables, codés selon les termes préférés de la dernière classification MedDRA disponible, et classés selon leur gravité, tels qu'évalués par les investigateurs selon la classification NCI CTCAE v5.0, de l'inclusion jusqu'à 6 mois après la chirurgie ;</li> <li>▪ Score des auto-questionnaires EORTC QLQ-C30 et BIL21 à l'inclusion et tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à la fin du suivi.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Etude multicentrique de phase II</li> <li>❖ Non comparative randomisée</li> <li>❖ Deux groupes parallèles</li> <li>❖ Contrôlée avec un traitement standard : chirurgie sans traitement néoadjuvant</li> <li>❖ En ouvert</li> </ul>
<b>Nombre de sujets prévu</b>	62 patients

**Principaux critères  
d'inclusion, de non-  
inclusion et  
d'exclusion**

Critères d'inclusion :

- Âge  $\geq 18$  ans,
- Performance Status ECOG  $< 2$ ,
- CCIH prouvé histologiquement,
- Pas de traitement préalable du CCIH,
- Tumeur réputée résécable par un chirurgien hépatobiliaire, validé par un comité d'examen chirurgical,
- Risque important d'atteinte des marges, défini comme :
  - Marge de résection prédite par le chirurgien  $< 1$  cm,
  - Tumeur  $> 5$  cm,
  - Lésion multifocale réputée résécable, validée par un comité de revue chirurgical.
- Information du patient et signature du consentement éclairé ou de son représentant légal.

Critères de non-inclusion :

- Fibrose sévère (F3) ou cirrhose (F4),
- Fonctions hématologiques, hépatiques, rénales et de coagulation inadéquates :
  - Hémoglobine  $\leq 8,5$  g/dl
  - Neutrophiles  $< 1,5$  Giga/L
  - Plaquettes  $< 60$  Giga/L
  - Bilirubine  $> 34\mu\text{mol/L}$
  - ASAT/ALAT  $> 5 \times \text{LSN}$
  - Clairance de la créatinine  $< 30\text{ml/min}$  (formule MDRD)
  - TP et INR  $> 2,3 \times \text{LSN}$
  - TCA  $> 1,5 \times \text{LSN}$
- Uracilmie  $> 16$  ng/ml,
- Insuffisance respiratoire,
- Comorbidité(s) empêchant une résection chirurgicale, telle qu'une cardiopathie sévère,
- Présence d'une stéatose macro-vacuolaire  $> 60\%$  ou d'une hyperplasie nodulaire régénérative, pour les patients pour lesquels une hépatectomie majeure est prévue,
- Contre-indication au cathétérisme de l'artère hépatique (anomalies vasculaires, diathèse hémorragique),
- Chimiothérapie antérieure (y compris pour un autre cancer),
- Radiothérapie abdominale (sus-mésocolique) antérieure (y compris pour un autre cancer),
- Antécédent(s) de cancer invasif,
- Femme enceinte ou susceptible de l'être ou d'allaiter, ou patients masculins ou féminins en âge de procréer sans contraception efficace depuis la sélection jusqu'à 30 jours après la fin du traitement adjuvant,
- Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique testant une autre intervention médicale avant la chirurgie, et tout différent type de traitement adjuvant.

Critères d'exclusion de la SIRT :

- Shunt pulmonaire avec une dose  $> 30\text{Gy}$ ,
- Shunt digestif, non corrigeable par radiologie interventionnelle,
- Absence de fixation tumorale.

<p><b>Bénéfices/risques</b></p>	<p><u>Bénéfices :</u></p> <p>Les cancers des voies biliaires sont actuellement peu fréquents mais leur incidence augmente dans les pays développés, aussi bien en raison d'une meilleure détection que de l'augmentation des facteurs de risques pour les maladies du foie.</p> <p>Actuellement, les résultats d'une chirurgie seule sont décevants avec une survie sans maladie à 5 ans d'environ 30%. La capecitabine en adjuvant, quant à elle, améliore la survie globale de 5 à 10% mais il reste encore un besoin élevé, non satisfait, dans le traitement de cette maladie.</p> <p>Une approche néoadjuvante en utilisant la SIRT a le potentiel d'améliorer les résultats chirurgicaux, en augmentant le potentiel de marges chirurgicales adéquates, et en sélectionnant des patients sans progression extra-hépatique rapide.</p> <p>L'implication des industriels dans ces maladies rares est plus difficile à obtenir, car le contexte néoadjuvant, en dépit du bénéfice potentiel élevé pour les patients, n'est pas la priorité pour le financement industriel, en raison du temps supplémentaire nécessaire pour obtenir le remboursement par rapport aux cas avancés.</p> <p><u>Risques :</u></p> <p>La SIRT est une technique utilisée dans le cadre des tumeurs hépatiques avancées. La sécurité est connue ; les principaux effets indésirables sont les suivants : fatigue et douleurs abdominales possibles de 3 à 4 semaines après le traitement.</p> <p>Les effets indésirables rares sont les suivants : ulcération gastrique et insuffisance hépatique (temporaire ou permanente).</p> <p>Les patients subiront une chirurgie différée dans le bras expérimental et auront la contrainte de deux angiographies qui ne sont pas effectuées en dehors de cet essai clinique.</p>
<p><b>Traitement expérimental</b></p>	<p>Chaque patient inclus dans le bras expérimental recevra le traitement suivant :</p> <p><u>Phase néoadjuvante :</u></p> <p>La capecitabine sera administrée à raison de 1250 mg / m<sup>2</sup> deux fois par jour, 2 semaines de marche, 1 semaine de repos pendant 4 cycles avant chirurgie. La capécitabine devrait commencer dans la semaine suivant l'inclusion.</p> <p><u>SIRT :</u></p> <p>Au cours de la première semaine du cycle 2 de capecitabine, les patients seront traités par SIRT en utilisant des microsphères de verre chargées à l'Yttrium-90. Le traitement par microsphères de verre chargée à l'Yttrium-90 nécessite deux étapes, à une ou deux semaines d'intervalle. Les deux étapes sont réalisées sous anesthésie locale après une courte hospitalisation : la simulation du traitement (angiographie diagnostique et scintigraphie de perfusion hépatique avec 99mTc-MAA) et l'angiographie thérapeutique. La radioembolisation est effectuée une semaine après l'étalonnage des microsphères.</p>

	<p><u>Chirurgie :</u></p> <p>La chirurgie sera réalisée selon les pratiques standard du centre. Néanmoins, elle ne doit être pratiquée que si le futur foie restant est estimé à au moins 40% en cas de fibrose F2, ou à au moins 30 % en cas de fibrose F1 ou d'absence de fibrose.</p> <p>Dans le cas contraire, une embolisation de la veine porte peut être réalisée avant la chirurgie, mais elle devra être discutée qu'après l'évaluation de la semaine 14. Si l'embolisation de la veine porte ne permet pas d'obtenir un futur foie résiduel suffisant, l'indication de la chirurgie doit être rediscutée.</p>
<b>Traitement de référence</b>	<p>Chaque patient inclus dans le bras standard recevra le traitement suivant :</p> <p><u>Chirurgie :</u></p> <p>Les patients bénéficieront directement de la chirurgie qui sera réalisée selon les pratiques standard du centre. Néanmoins, elle ne doit être pratiquée que si le futur foie restant est estimé à au moins 40% en cas de fibrose F2, ou à au moins 30 % en cas de fibrose F1 ou d'absence de fibrose.</p> <p>Dans le cas contraire, une embolisation de la veine porte peut être réalisée avant la chirurgie. Si l'embolisation de la veine porte ne permet pas d'obtenir un futur foie résiduel suffisant, l'indication de la chirurgie doit être rediscutée.</p>
<b>Nombre de site prévu</b>	9 sites (étude nationale française)
<b>Calendrier de l'essai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Durée totale : 72 mois (incluant la période de sélection et de traitement) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Date de la 1ère inclusion : 04/02/2022</li> <li>▪ Date estimée de fin de l'étude : 04/02/2030 (dernière visite du dernier patient)</li> </ul> </li> <li>❖ Période de recrutement : 60 mois</li> <li>❖ Durée de traitement par patient : environ 4 mois</li> <li>❖ Durée maximale de suivi pour le dernier patient : 36 mois</li> </ul>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Selon la littérature, le pourcentage des patients avec des marges &lt;5mm et des marges de résection R1 (marge de résection étroite - NRM) est compris entre 45% et 55%. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que le taux de NRM dans la population ne bénéficiant pas du traitement néoadjuvant est de 50% (seuil inacceptable : 50%) et que nous pourrions réduire par deux les NRM dans la population bénéficiant du traitement néoadjuvant expérimental (seuil attendu de patients avec NRM : 25%).</p> <p>Pour tenir compte du risque d'attrition de 20% dû aux impossibilités de réséquer malgré les examens préopératoires (contre-indication non décelée comme par exemple une atteinte vasculaire ou une carcinose péritonéale), nous avons donc ajouté l'impossibilité de réséquer dans les principaux critères de jugement. Le plan de l'étude considère que le taux de seuil est calculé selon la probabilité d'être opéré ET de ne pas avoir de NRM après la chirurgie.</p> <p>Le seuil inacceptable est donc <math>P_u = 0.8 \times 0.5 = 0.400</math> et le seuil acceptable est <math>P_a = 0.9 \times 0.75 = 0.675</math> (nous émettons l'hypothèse que la SIRT associée à de la chimiothérapie en néoadjuvant pourraient réduire indépendamment, à la fois l'incapacité à réséquer ET l'obtention de NRM, par deux).</p> <p>En utilisant un schéma d'étude à une étape selon le plan exact de R. P. A'Hern en 2001, nous avons besoin de 28 patients dont au moins 16 présentant une</p>

	<p>résection adéquate (non-NRM) pour conclure que les investigations dans le contexte néoadjuvant peuvent continuer dans un essai de phase III. Nous acceptons que les taux de faux négatifs et de faux positifs soient respectivement de 5% et 10%.</p> <p>Sur la base d'environ 10% de retraits de consentement ou d'exclusions de patient (shunt pulmonaire etc.), nous prévoyons d'inclure un maximum de 31 patients pour atteindre le potentiel de patients dans le bras expérimental.</p> <p>L'impossibilité de réséquer et la résection des marges sont fortement dépendantes dans les conditions expérimentales, c'est pourquoi nous avons prévu de randomiser de façon équilibrée (1 : 1) d'autres patients dans un groupe contrôle (mais non comparatif) afin de vérifier les hypothèses du plan d'expérience.</p> <p>Au total, 62 patients devraient être inclus dans l'étude.</p>
<b>Analyse intermédiaire</b>	<p>Des règles de sécurité supplémentaires ont été ajoutées au protocole de l'étude pour permettre la reprise de l'inclusion des patients après l'interruption de l'essai survenue le 17/11/2022.</p> <p>Le recrutement de 9 patients supplémentaires dans le groupe expérimental se fera de manière séquentielle par tranches de 3 patients. Tous les 3 patients randomisés dans le groupe expérimental, le recrutement sera interrompu jusqu'à ce que le dernier patient soit suivi pendant 60 jours après l'opération. Les données de sécurité concernant les 3 patients seront communiquées au Comité de Surveillance Indépendant (CSI) de la sécurité des données, qui donnera son avis sur la poursuite de l'étude.</p> <p>Une analyse intermédiaire (IA) sera réalisée après le recrutement des 9 patients supplémentaires dans le bras expérimental. L'analyse intermédiaire comparera les données de sécurité et les échecs de résection hépatique entre les bras, en incluant tous les patients inscrits au moment de l'analyse intermédiaire. Le recrutement des patients sera interrompu jusqu'à ce que le CSI donne son avis sur la poursuite de l'étude ET l'approbation de l'ANSM.</p>
<b>Comité de Surveillance</b>	<p>Un Comité Surveillance Indépendant (CSI) sera constitué au début de l'étude, composé de 3 membres qui ne seront pas impliqués dans cette dernière, incluant un oncologue médical, un chirurgien hépatique et un pharmacovigilant.</p> <p>Suite à l'interruption de l'essai clinique pour des raisons de sécurité survenue le 17/11/2022, des sessions supplémentaires du CSI ont été ajoutées tous les 3 patients dans le bras expérimental jusqu'à l'inclusion de 9 patients supplémentaires dans le bras expérimental.</p> <p>De plus, le CSI se rencontrera en cas d'effets indésirables majeurs identifiés (incluant une toxicité hépatique de grade 3) et analysera le taux de patients qui n'ont pas été réséqués quelle qu'en soit la cause.</p> <p>Le CSI se rencontrera également tous les ans et à la demande de l'investigateur coordonnateur ou du méthodologiste, pour évaluer les données de sécurité afin de détecter rapidement tout événement indésirable grave inattendu et d'arrêter prématurément l'étude si des événements indésirables graves ou des résultats pouvant compromettre l'existence du protocole se produisaient.</p>

	Le CSI évaluera les données de sécurité et l'échec de la résection hépatique afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite de l'étude.
<b>Participation à un autre protocole de recherche</b>	<p>Les participants ne pourront pas être inclus dans toute étude qui teste une autre intervention médicale avant la chirurgie.</p> <p>Toutefois, après récupération de la chirurgie, il sera possible de participer à toute étude interventionnelle.</p> <p>La participation à des études observationnelles est autorisée tout au long de l'étude.</p>
<b>Centres participants et profils des investigateurs</b>	<p><u>Sites participants :</u> Centres Hospitaliers Universitaires, Centres hospitaliers et Centres de Lutte Contre le Cancer.</p> <p><u>Investigateurs :</u> Les investigateurs seront des chirurgiens hépatiques et des oncologues médicaux selon l'organisation de chaque site.</p>
<p> <input type="checkbox"/> Pharmacogénétique  <input type="checkbox"/> Pharmacocinétique  <input type="checkbox"/> Pharmacodynamique  <input type="checkbox"/> Pharmaco-économique  <input checked="" type="checkbox"/> <b>Autres analyses</b> : Analyse par imagerie, analyse dosimétrique, statut mutationnel de la tumeur, analyse pathologique des cellules immunitaires, étude optionnelle de biologie : biomarqueurs circulants.         </p>	

[illegible]



<sup>1</sup> **Capecitabine**: doit commencée dans la semaine suivant l'inclusion.

<sup>2</sup> **SIRT**: le traitement nécessite deux étapes, à une ou deux semaines d'intervalle : la simulation du traitement et l'angiographie thérapeutique. La radioembolisation est effectuée une semaine après le calibrage des microsphères.

<sup>3</sup> **Consentement éclairé**: doit être obtenu avant toute procédure spécifique à l'étude. Les procédures effectuées de manière standard pendant la période de sélection peuvent être utilisées avant la signature du consentement éclairé.

<sup>4</sup> **Examen physique/clinique**: incluant la taille et le poids, la poitrine, le cœur, l'abdomen, un bref examen neurologique et toute autre fonction jugée cliniquement significative par l'investigateur.

<sup>5</sup> **Signes vitaux**: incluant la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle (PA) et la température (T).

<sup>6</sup> **Évaluation de la FEVG**: + avis cardiologique quelque soit le résultat de l'examen.

<sup>7</sup> **Complications chirurgicales**: doivent être documentées et enregistrées selon la classification de Clavien.

<sup>8</sup> **Événements indésirables**: doivent être documentés et enregistrés à chaque visite en utilisant le NCI CTACE v5.0. Les Els (graves et non graves) doivent être enregistrés dans le CRF à partir du moment où le patient a signé son consentement jusqu'à et y compris 6 mois après la chirurgie. Si un nouveau traitement antitumoral est introduit, la période de déclaration des Els prend fin.

<sup>9</sup> **Traitements concomitants**: seuls les traitements concomitants pertinents ou liés aux Els (graves et non graves) et le traitement adjuvant seront enregistrés dans le CRF.

<sup>10</sup> **Analyses de laboratoire**: incluant CEA, CA19.9, AFP, PT, AST, ALT, bilirubine, Alk phosphatases, GGT, créatinine, Sodium, albumine, hémoglobine, numération des globules blancs et plaquettes. Après l'inclusion, les tests de laboratoire peuvent être effectués avant les visites dans

<sup>11</sup> **Taux sanguin d'uracile**: peut être effectué avant la fenêtre de sélection de 28 jours.

<sup>12</sup> **Biopsie en foie non-tumoral** : peut être obtenue avant la fenêtre de sélection des 28 jours, examen effectué à des fins de diagnostic. Dans le cas contraire, à réaliser si hépatectomie majeure prévue par le chirurgien hépatique.

<sup>13</sup> **Évaluation pathologique**: y compris les marges microscopiques mesurées en mm, le degré de nécrose.

<sup>14</sup> **Évaluation par imagerie (IRM hépatique, Scanner TAP)**: les évaluations tumorales seront réalisées selon les critères RECIST 1.1 et CHOI. L'IRM hépatique n'est pas obligatoire pour les patients présentant une contre-indication ou pour les patients claustrophobes. Dans ce contexte, le scanner TAP seul sera suffisant pour le bilan d'extension.

<sup>15</sup> **Nouveau traitement anticancéreux**: en cas de progression ou de récurrence, introduction d'un nouveau traitement anticancéreux.

<sup>16</sup> **Survie**: en cas de progression ou de récurrence, les patients ne seront plus suivis selon le protocole ; seule la survie sera collectée.

BRAS CONTRÔLE:	PHASE DE SELECTION	INCLUSION RANDOMISATION	CHIRURGIE	POST- CHIRURGIE	PERIODE DE SUIVI													FIN DU SUIVI
	≤28j	≤14j - 0j		1 à 2 mois	Tous les 3 mois pendant 2 ans								Tous les 6 mois pendant 3 ans					M60 Maladie évolutive Arrêt prématuré
Visites					M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30	M36	M42	M48	M54	
<b>EVALUATIONS CLINIQUES</b>																		
Signature du consentement éclairé <sup>1</sup>	X																	
Critères d'inclusion/non-inclusion		X																
Atcds médicaux & chirurgicaux - Données démographiques	X																	
Examen clinique/physique <sup>2</sup>	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Signes vitaux <sup>3</sup>	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation de la FEVG <sup>4</sup>	X																	
Complications chirurgicales <sup>5</sup>				X														
Evénements indésirables <sup>6</sup>	X					X												
Traitements concomitants <sup>7</sup>	X																	X
<b>LABORATOIRE</b>																		
Analyses de laboratoire <sup>8</sup>		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Taux sanguin d'uracile <sup>9</sup>		X																
Test sérique de grossesse (si applicable)		X																
<b>EVALUATION DE LA MALADIE</b>																		
Confirmation histologique CCI	X																	
Résection chirurgicale		X																
Description du plan chirurgical																		
Biopsie en foie non-tumoral <sup>10</sup>	X	X																
Evaluation pathologique <sup>11</sup>				X														
IRM hépatique <sup>12</sup>	X				X													
Scanner Thoraco-Abdomino Pelvien <sup>12</sup>	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>AUTRES EVALUATIONS</b>																		
Questionnaires de qualité de vie	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nouveau traitement anticancéreux <sup>13</sup>					X													
Survie <sup>14</sup>		X																
<b>Etudes ancillaires</b>																		
Biopsie tumorale		X																
Prélèvements sanguins		X		X														
Echantillon tumeur réséquée				X														

<sup>1</sup>**Consentement éclairé:** doit être obtenu avant toute procédure spécifique à l'étude. Les procédures effectuées de manière standard pendant la période de sélection peuvent être utilisées avant la signature du consentement éclairé.

<sup>2</sup>**Examen physique/clinique:** incluant la taille et le poids, la poitrine, le cœur, l'abdomen, un bref examen neurologique et toute autre fonction jugée cliniquement significative par l'investigateur.

<sup>3</sup>**Signes vitaux:** incluant la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle (PA) et la température (T).

<sup>4</sup>**Évaluation de la FEVG:** + avis cardiologique quelque soit le résultat de l'examen.

<sup>5</sup>**Complications chirurgicales:** doivent être documentées et enregistrées selon la classification de Clavien.

<sup>6</sup>**Événements indésirables:** doivent être documentés et enregistrés à chaque visite en utilisant le NCI CTACE v5.0. Les Els (graves et non graves) doivent être enregistrés dans le CRF à partir du moment où le patient a signé son consentement jusqu'à et y compris 6 mois après la chirurgie. Si un nouveau traitement antitumoral est introduit, la période de déclaration des Els prend fin.

<sup>7</sup>**Traitements concomitants:** seuls les traitements concomitants pertinents ou liés aux Els (graves et non graves) et le traitement adjuvant seront enregistrés dans le CRF.

<sup>8</sup>**Analyses de laboratoire:** incluant CEA, CA19.9, AFP, PT, AST, ALT, bilirubine, Alk phosphatases, GGT, créatinine, Sodium, albumine, hémoglobine, NFS et plaquettes. Après l'inclusion, les tests de laboratoire peuvent être effectués avant les visites dans un délai maximum de 7 jours.

<sup>9</sup>**Taux sanguin d'uracile:** peut être effectué avant la fenêtre de sélection de 28 jours.

<sup>10</sup>**Biopsie en foie non-tumoral:** peut être obtenue avant la fenêtre de sélection des 28 jours, examen effectué à des fins de diagnostic. Dans le cas contraire, à réaliser si hépatectomie majeure prévue par le chirurgien hépatique.

<sup>11</sup>**Évaluation pathologique:** y compris les marges microscopiques mesurées en mm, le degré de nécrose.

<sup>12</sup>**Évaluation par imagerie (IRM hépatique, Scanner TAP):** les évaluations tumorales seront réalisées selon les critères RECIST 1.1 et CHOI. L'IRM hépatique n'est pas obligatoire pour les patients présentant contre-indication ou pour les patients claustrophobes. Dans ce contexte, le scanner TAP seul sera suffisant pour le bilan d'extension.

<sup>13</sup>**Nouveau traitement anticancéreux:** en cas de progression ou de récurrence, introduction d'un nouveau traitement anticancéreux.

<sup>14</sup>**Survie:** en cas de progression ou de récurrence, les patients ne seront plus suivis selon le protocole ; seule la survie sera collectée.