

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Ucancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

Chapitre : 8

Cancer des voies biliaires

Date de cette version :

24/01/2014

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.

8. Cancer des voies biliaires

Responsable

Dr David MALKA : Service d'Oncologie Digestive, Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy, Villejuif

Groupe de travail

Pr Laurence CHICHE : Service de Chirurgie Digestive et Endocrinienne, CHU, Bordeaux

Pr Thierry De BAERE : Service de Radiologie Interventionnelle, Gustave Roussy, Villejuif

Dr Clarisse DROMAIN : Service de Radiologie Diagnostique, Gustave Roussy, Villejuif

Pr Frédéric PRAT : Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Cochin, Paris

Pr Jean-Robert DELPERO : Service de Chirurgie Viscérale, Institut Paoli Calmettes, Marseille

Pr Olivier ROSMORDUC : Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Saint-Antoine, Paris

Relecteurs

Dr Bruno LANDI, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Pr Ahmet AYAV, Service de Chirurgie Générale et Digestive, CHU, Vandoeuvre-les-Nancy

Dr Emmanuel BUC, Service de Chirurgie Générale et Digestive, CH, Thiers

Dr Philippe LAPLAIGE, Polyclinique de Blois, La Chaussée St Victor

Dr Alexandra HEURGUE-BERLOT, CHU, Reims

8.1. Introduction

8.1.1. Méthodologie

Ce travail repose sur les recommandations (publications internes) de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) du Groupe d'Etude et de Recherche Clinique en Oncologie Radiothérapie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et de l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT) [Slim 2009] et de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) [Eckel 2011], et sur leur actualisation par une recherche bibliographique. Celle-ci a reposé sur l'extraction à partir de la base de données Medline interrogée en janvier 2014 des essais randomisés, méta-analyses, conférences de consensus et recommandations de

pratique clinique avec les mots-clés « biliary neoplasms », « gallbladder carcinoma » et « cholangiocarcinoma », en anglais ou en français, sans limitation de date.

Les présentes recommandations ont été gradées selon le niveau des preuves disponibles dans la littérature, ou en cas de preuves insuffisantes selon l'avis d'experts.

8.1.2. Incidence

Les cancers biliaires sont relativement rares, avec une incidence d'environ 2000 nouveaux cas par an en France, soit environ 3% des cancers digestifs [Bouvier 2004]. Cette incidence, variable dans le monde (supérieure chez les Asiatiques), est en augmentation, notamment pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Ces derniers sont le plus souvent sporadiques ou associés à des maladies inflammatoires chroniques des voies biliaires. Récemment, d'autres facteurs de risque ont été identifiés tels que la consommation d'alcool, les infections VHB et VHC (risque relatif d'environ 5) et surtout la présence d'une cirrhose (risque relatif supérieur à 20) [Palmer 2012, Rizvi 2013]. Il n'y a cependant actuellement aucune recommandation validée pour le dépistage du cholangiocarcinome chez les patients à risque.

8.1.3. Classifications

Les cancers biliaires doivent être classés selon la classification TNM-AJCC-UICC 2010 (7e édition) [Sobin 2010] en fonction de leur localisation :

- Cholangiocarcinomes (environ un tiers des cancers biliaires) :
 - o intra-hépatiques (« périphériques ») (tableau 1) ;
 - o extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou tumeurs de Klatskin) (tableau 2) ;
 - o extra-hépatiques distaux (tableau 3) ;
- Carcinomes de la vésicule biliaire (tableau 4).

Pour les tumeurs péri-hilaires, la classification de Bismuth-Corlette est aussi utilisée [Bismuth 1975] (tableau 5). Cette classification est peu utile car elle n'évalue pas l'envahissement vasculaire.

Environ 5-10% des cancers biliaires sont diffus ou multifocaux.

8.2. Explorations pré-thérapeutiques

Imagerie – Elle est essentielle au diagnostic positif et différentiel (preuve cyto/histologique parfois difficile à obtenir), au bilan d'extension et à la planification du traitement. Elle doit déterminer l'envahissement hépatique, le niveau d'obstruction des voies biliaires, l'extension aux structures vasculaires et l'extension ganglionnaire et métastatique :

- Imagerie par résonance magnétique (IRM) : elle doit associer des séquences d'IRM hépatique avec injection et des séquences de cholangiographie (cholangio-IRM). Sa sensibilité de détection

est de 95% et elle permet une évaluation fiable de l'extension aux canaux biliaires dans 90%. La cholangio-IRM permet par ailleurs de réaliser une cartographie biliaire si un drainage est envisagé. C'est l'examen de référence des formes extrahépatiques proximales et distales [Romagnuolo 2003] ;

- Tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne : elle reste l'examen de référence pour le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique. Par ailleurs, elle peut remplacer l'IRM hépatique si celle-ci est non réalisable ou de qualité insuffisante [Ruys 2012] ;
- Tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-FDG : sa sensibilité et sa spécificité sont d'environ 80-90% pour le diagnostic de cancer vésiculaire ou de cholangiocarcinome nodulaire, mais sa sensibilité est beaucoup moins bonne (< 20% dans certaines études) en cas de cholangiocarcinome infiltrant et sa spécificité moindre en cas de cholangite sclérosante primitive, de prothèse biliaire ou de maladie granulomateuse [Kluge 2001]. Sa sensibilité est également limitée (< 50%) pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire [Ruys 2012]. Elle peut être utile avant chirurgie complexe à visée curative mais ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique ;
- Echoendoscopie : elle contribue au diagnostic et au bilan d'extension loco-régionale des tumeurs extra-hépatiques et permet la ponction d'adénopathies ;
- Cholangiographie directe (percutanée transhépatique [CTH] ou rétrograde endoscopique [CRE]) : elle devrait être réservée à des fins thérapeutiques ou de prélèvements tumoraux ;
- Autres techniques d'imagerie (échographie avec produit de contraste, cholangioscopie, minisonde d'endosonographie,...) : non validées et peu accessibles, elles ne devraient être effectuées que dans le cadre d'essais cliniques.

Marqueurs tumoraux sériques – Aucun n'est spécifique des cancers biliaires. Le carbohydrate antigène (CA) 19.9 a une sensibilité et une spécificité d'environ 80% (étudiées surtout en cas de cholangite sclérosante primitive). L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le CA 125 sont moins sensibles (30-50%) et pas plus spécifiques [Ramage 1995]. Tous trois peuvent être élevés au cours des obstructions biliaires bénignes. Une élévation persistante après drainage biliaire est évocatrice de cancer.

Diagnostic différentiel – En cas de doute diagnostique (notamment avec des métastase(s) hépatique(s) d'un adénocarcinome non biliaire), d'autres examens peuvent être utiles : TDM thoracique, mammographie, TEP, endoscopies digestives, marqueurs tumoraux sériques, immunohistochimie tumorale,....

Confirmation diagnostique – La preuve cytologique (brossage biliaire per-cholangiographique...) ou histologique de cancer biliaire est parfois difficile à obtenir. Elle est indispensable avant traitement

palliatif (tumeur non résécable) ou néo-adjuvant, mais peut être évitée dans la majorité des cas avant chirurgie à visée curative compte tenu du risque d'essaimage tumoral le long du trajet de ponction.

Résécabilité – Elle doit être évaluée rapidement par une équipe médico-chirurgicale expérimentée chez tout patient jugé opérable, avant toute opacification ou drainage biliaire (l'inflammation ou l'infection biliaire induite pouvant gêner cette évaluation). L'habituelle infiltration tumorale sous-muqueuse, 1 à 2 cm au delà de l'extension délimitée par les examens radiologiques, doit être prise en compte. Une volumétrie hépatique TDM doit être effectuée avant hépatectomie majeure. La résécabilité ne pourra souvent être affirmée (ou infirmée) définitivement qu'au cours de l'exploration chirurgicale. La laparoscopie peut modifier l'indication chirurgicale, et notamment éviter un programme pré-hépatectomie lourd de drainage biliaire et d'embolisation portale. Sa rentabilité augmente avec l'extension tumorale [[Weber 2002](#)].

REFERENCE

- IRM hépatique avec cholangio-IRM.
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
- Cytologie biliaire par cholangiographie, biopsie percutanée ou ponction sous échoendoscopie indispensable avant traitement palliatif (tumeur non résécable) ou néo-adjuvant.
- Volumétrie hépatique TDM avant hépatectomie majeure.
- *N.B. : l'imagerie pré-opératoire est inutile en cas de cancer de la vésicule biliaire n'atteignant pas la séreuse.*

OPTIONS

- TDM abdomino-pelvienne, échodoppler couleur et/ou cholangiographie si IRM non réalisable ou insuffisante.
- Echoendoscopie (\pm ponction) si suspicion de tumeur biliaire extra-hépatique et autres examens insuffisants.
- Si doute diagnostique avec métastase(s) hépatique(s) d'un adénocarcinome non biliaire : 18F-FDG TEP, mammographie, endoscopies digestives, marqueurs tumoraux sériques, immunohistochimie tumorale...
- Confirmation cyto- ou histologique à discuter avant chirurgie à visée curative.
- Si signes d'appel : TDM cérébrale, scintigraphie osseuse.
- Si résection envisagée : discuter laparoscopie exploratrice (si risque élevé de non-résécabilité), 18F-FDG TEP, scintigraphie osseuse.

8.3 Dépistage des formes familiales

- Les cancers biliaires peuvent s'inscrire dans le cadre d'un syndrome de Lynch (syndrome de prédisposition héréditaire autosomique dominant au cancer colorectal, de l'endomètre, de l'estomac, de l'ovaire, des voies urinaires,...).
- D'exceptionnelles agrégations familiales de cancers biliaires, dont le substratum génétique est inconnu, ont été rapportées [Hemminki 2003].

8.4. Traitement

8.4.1. Patient opérable et tumeur résécable

8.4.1.1. Principes généraux

- La résection chirurgicale avec des marges R0, qui seule permet une survie prolongée, doit toujours être discutée. Toutefois, même après résection R0, la survie à 5 ans ne dépasse pas 5–10% en cas de cancer vésiculaire et 10–40% en cas de cholangiocarcinome.
- L'envahissement microscopique des marges de résection (statut R1) (survie à 5 ans < 10%), l'envahissement ganglionnaire (survie à 5 ans < 5%) et l'envahissement vasculaire sont de mauvais pronostic. L'exploration chirurgicale avec examen histologique extemporané de la ou des tranches de section biliaire est donc essentielle.
- Les résections hépatiques majeures ou pancréatiques ont une morbi-mortalité supérieure à celle des mêmes résections effectuées pour d'autres indications et à celle des résections biliaires seules, notamment du fait de l'âge souvent avancé ou d'un état général altéré. Elles ne doivent être discutées et effectuées que par des équipes très expérimentées.
- La morbidité et la mortalité des hépatectomies majeures peuvent être diminuées par le drainage biliaire préopératoire du futur foie restant en cas d'ictère puis, le cas échéant, l'embolisation portale préopératoire du foie à réséquer afin d'hypertrophier le futur foie restant si le volume de celui-ci est insuffisant à la volumétrie TDM.
- Un compte-rendu anatomopathologique standardisé doit être établi : lésions (pré)néoplasiques associées (carcinome *in situ*, cholangite sclérosante primitive), type tumoral, grade, stade, marges (R0, R1, R2), envahissement lymphatique, vasculaire, péri-nerveux, ganglionnaire, viscéral de contiguïté et métastatique.

8.4.1.2. Particularités selon la localisation

8.4.1.2.1. Cholangiocarcinomes intra-hépatiques

- La résection R0 est impérative. Par assimilation aux autres tumeurs, une marge de sécurité de 1 cm est recommandée (accord d'experts). En revanche, ni la résection systématique du segment I

et/ou de la voie biliaire principale, ni la résection hépatique anatomique (résection en bloc de la tumeur et du territoire portal concerné centré sur un pédicule glissonien) et/ou majeure ne sont justifiées.

8.4.1.2.2. Cholangiocarcinomes du hile

- La seule présence de ganglions suspects sur le bilan morphologique (dont on ignore le statut) ne doit pas représenter une contre-indication à la résection, surtout chez un patient jeune. Ni la taille ganglionnaire, ni l'imagerie ne sont prédictives du risque de métastase ganglionnaire [Burke 1998, Jarnagin 2001, Kitagawa 2001].
- La résection chirurgicale comprend au minimum la résection de la voie biliaire principale (type I de Bismuth) avec lymphadénectomie des ganglions régionaux. L'intérêt d'un curage étendu au rétro-duodéno pancréas, voire plus, n'est pas démontré. Il est admis actuellement que pour des lésions de type II, III ou IV, il faut associer une hépatectomie qui permet d'augmenter le pourcentage de marges R0 et la survie à 5 ans [Neuhaus 1999].
- Le choix du type de résection hépatique est guidé par l'existence d'une dysmorphie hépatique et/ou d'une atteinte vasculaire unilatérale, et par l'extension biliaire qui, même limitée, peut nécessiter une résection parfois majeure. Ainsi, l'atteinte du plafond de la convergence biliaire principale (type ≥ 2 de Bismuth) impose la résection du segment I (lobe caudé ou lobe de Spiegel), car ses canaux biliaires sont alors envahis dans environ 90% des cas. Il existe ainsi actuellement une évolution vers une standardisation de la résection hépatique, en particulier de type hépatectomie droite élargie au segment I pour des raisons techniques (plus grande longueur du canal hépatique gauche) et carcinologiques (fréquent envahissement de la branche artérielle droite), afin d'optimiser la probabilité d'obtenir un statut des marges R0.
- La résection de la veine porte peut être nécessaire en cas d'envahissement tumoral. Elle n'augmente pas la morbidité opératoire. En revanche, la résection de l'artère hépatique doit rester exceptionnelle, le bénéfice carcinologique n'étant pas prouvé.
- Le taux de résection à visée carcinologique pour des lésions hilaires finalement bénignes peut atteindre jusqu'à 10% des cas dans certaines séries [Juntermanns 2011].

8.4.1.2.3. Carcinomes de la vésicule biliaire

Cancers Tis, T1a, T1b et T2 découverts fortuitement sur la pièce de cholécystectomie

- *Cancers Tis et T1a* – le taux d'envahissement ganglionnaire est nul (Tis) à faible (2-5%) (T1a). La survie à 5 ans après cholécystectomie seule est de 85 à 100% [Yamaguchi 1992, Shirai 2001].
- *Cancers T1b et T2* – le taux d'envahissement ganglionnaire est de 15-20% (T1b) à 20-60% (T2) [Yamaguchi 1992, Shirai 2001, Toyonaga 2003, Suzuki 2004]. La survie est significativement améliorée après résection secondaire à visée curative dans les tumeurs $\geq T2$, sans influence

péjorative nette de la voie d'abord (coelioscopique ou laparotomique) de la cholécystectomie, à condition qu'il n'y ait pas eu perforation de la vésicule pendant celle-ci. La survie est meilleure et le taux de récurrence tumorale plus faible chez les patients ayant eu une résection secondaire précoce [Shirai 2001].

- L'intervention secondaire de référence est la bisegmentectomie IVb-V avec curage ganglionnaire et éventuellement résection de la voie biliaire. La bisegmentectomie peut être discutée au profit d'une résection du lit vésiculaire pour ces « petits cancers », surtout si le cancer est situé sur le versant libre de la vésicule. De même, la résection de la voie biliaire n'est recommandée qu'en cas d'atteinte du cystique ou d'envahissement ganglionnaire patent (accord d'experts).
- La résection secondaire systématique des orifices de trocart [Z'graggen 1998] est actuellement controversée [Maker 2012].
- Une conversion est recommandée en cas de suspicion percoelioscopique d'un cancer de la vésicule biliaire.

Tumeurs localement avancées > T2

- L'étendue de la résection hépatique reste controversée. Peuvent ainsi être proposées une bisegmentectomie IVb-V ou une résection hépatique plus étendue de type trisegmentectomie, et pour les tumeurs envahissant le pédicule hépatique, une hépatectomie droite élargie ou une hépatectomie centrale (IV, V, VIII) associée à une résection du segment I. La résection du segment I est utile surtout pour les tumeurs envahissant le hile hépatique.
- L'envahissement direct du côlon, du duodénum ou du foie n'est pas une contre-indication absolue à la résection mais la morbi-mortalité de ces résections combinées est élevée.
- En cas d'envahissement ganglionnaire, la survie à 5 ans est faible à nulle, notamment lorsque plus d'un à deux ganglions sont envahis [Dixon 2005, Endo 2006]. Le curage ganglionnaire doit comporter une résection étendue des ganglions du pédicule hépatique, des ganglions pancréatiques antérieurs et postérieurs ainsi qu'un pelage de l'artère hépatique jusqu'à sa naissance au niveau du tronc coeliaque. Certains auteurs recommandent un curage extensif, étendu au tronc coeliaque, au tronc de l'artère mésentérique supérieure en descendant le long de la face antérieure de l'aorte (ganglions para-aortiques) [Kondo 2000].
- L'envahissement du pédicule hépatique et de la voie biliaire principale est précoce dans le cancer de la vésicule biliaire sans qu'il y ait nécessairement un retentissement clinique (ictère) ni un contact par la tumeur [Shimizu 2004]. De plus, l'exérèse de la voie biliaire principale permet de faciliter le curage ganglionnaire du pédicule hépatique. Elle est donc recommandée en cas de tumeur > T2.

RECOMMANDATIONS

	Intervention
Cholangiocarcinomes	
Intra-hépatiques	<ul style="list-style-type: none"> • Résection des segments hépatiques envahis (N.B. : résection contre-indiquée si envahissement ganglionnaire macroscopique) • Curage ganglionnaire systématique : non recommandé
Hilaires	<ul style="list-style-type: none"> • Résection monobloc de la voie biliaire principale et de la convergence biliaire supérieure, ± hépatectomie, ± résection/reconstruction vasculaire • Curage ganglionnaire pédiculaire systématique • Picking des ganglions para-aortiques : pas de recommandation
Extra-hépatiques	
Tiers supérieur	Idem cholangiocarcinomes hilaires
Tiers moyen	<ul style="list-style-type: none"> • Résection de la voie biliaire principale • Curage ganglionnaire pédiculaire systématique
Tiers inférieur	<ul style="list-style-type: none"> • Duodéno pancréatectomie céphalique • Curage ganglionnaire pédiculaire systématique
Carcinomes de la vésicule biliaire	
Tis, T1a	<ul style="list-style-type: none"> • Cholécystectomie suffisante (si vésicule biliaire retirée intacte) • Curage ganglionnaire : non recommandé
≥ T1b	<ul style="list-style-type: none"> • Cholécystectomie, plus : <ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs T1b, tumeurs T2 limitées de la vésicule biliaire envahissant uniquement le lit vésiculaire et < 20 mm : résection du lit vésiculaire (segments IVb-V) • Tumeurs ≥ T2 ou N+ : résection de la voie biliaire principale

	<p>et des segments hépatiques envahis</p> <ul style="list-style-type: none"> • ± résection/reconstruction vasculaire • Curage ganglionnaire : <ul style="list-style-type: none"> • pédiculaire systématique (N.B. : la présence de ganglions pédiculaires positifs n'est pas une contre-indication à la résection) • para-aortique : non recommandé (N.B. : en cas de ganglions para-aortiques positifs, résection étendue non recommandée)
--	--

8.4.1.3. Traitement néo-adjuvant

- Un traitement néo-adjuvant est fréquemment impossible du fait de l'ictère et de l'altération de l'état général.
- Il n'existe pas d'essai randomisé de chimiothérapie (CT), radiothérapie (RT) ou radiochimiothérapie (RCT) néo-adjuvante.

8.4.1.4. Traitement adjuvant

- Un seul essai randomisé, méthodologiquement critiquable (inclusion de cancers ampullaires et pancréatiques, nombreux patients exclus de l'analyse, critères d'éligibilité non respectés), a suggéré un bénéfice d'une CT adjuvante (5FU continu-mitomycine C puis 5FU oral) en terme de survie à 5 ans dans le seul sous-groupe des patients opérés d'un cancer de la vésicule biliaire (26% vs 14%, $p = 0,04$). En revanche, l'analyse globale de tous les patients avec cancer biliaire ne montrait pas de bénéfice de survie avec la CT adjuvante, que ce soit après résection R0 ou non [Takada 2002].
- Il n'existe pas d'essai randomisé de RT ou RCT adjuvante.
- Une revue systématique et méta-analyse sur les données publiées de 20 études entre 1960 et 2010 (6712 patients) a montré une amélioration non significative de la survie globale avec un traitement adjuvant quel qu'il soit (CT, RT ou RCT) par rapport à la chirurgie à visée curative seule (HR : 0,74 ; $p = 0,06$). Il n'y avait aucune différence entre les tumeurs de la vésicule biliaire et celles des voies biliaires ($p = 0,68$). L'association devenait significative lorsque les deux registres de cancer ont été exclus, avec un bénéfice significativement supérieur de la CT ou de la RCT par rapport à la RT seule (OR : 0,39, 0,61 et 0,98, respectivement ; $p = 0,02$). Le plus grand bénéfice des traitements adjuvants était observé en cas de statut N+ (OR : 0,49 ; $p = 0,004$) ou R1 (OR : 0,36 ; $p = 0,002$) [Horgan 2012]. Les résultats de deux essais de phase III de CT adjuvante sont en attente : 1) l'essai britannique BILCAP (capécitabine vs surveillance seule) ; 2) l'essai français PRODIGE 12 ACCORD 18 (GEMOX₈₅ vs surveillance seule).

REFERENCE

Il n'y a pas d'indication à une CT, RT ou RCT néo-adjuvante ou adjuvante.

ESSAI THERAPEUTIQUE

Aucun.

8.4.1.5. Transplantation hépatique

- Les taux de survie 5 ans après transplantation hépatique pour cancer biliaire résécable ou non résécable sont de l'ordre de 25-30%. Cependant, la majorité des patients récidivent dans les 2 ans.
- Une étude rétrospective multicentrique américaine chez 287 patients avec cholangiocarcinome hilare initialement non résécable traités entre 1993 et 2010 par RCT, curiethérapie et CT néo-adjuvantes, puis laparotomie exploratrice, et enfin transplantation hépatique a montré un taux de survie à 5 ans atteignant 53%, soit un taux comparable à celui observé pour d'autres indications reconnues de transplantation hépatique. Cependant, si l'analyse était en intention de traiter (dès l'inscription des patients sur liste), elle concernait seulement les patients parvenus au terme des traitements néo-adjuvants et de la laparotomie exploratrice. En outre, deux tiers d'entre eux avaient une cholangite sclérosante primitive et une tumeur relativement plus petite que les autres patients [Darwish Murad 2012].

REFERENCE

Les cancers biliaires ne sont pas une indication validée de transplantation hépatique, qui ne devrait idéalement être effectuée que dans le cadre d'essais cliniques dans des situations particulières (cancer débutant sur cholangite sclérosante primitive avec donneur vivant disponible,...).

8.4.2. Tumeur non résécable et/ou patient inopérable

- La survie médiane en cas de tumeur non résécable est de 9-15 mois. L'objectif premier du traitement palliatif doit être le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie (ictère, prurit, douleur).
- Le traitement palliatif ne doit pas être différé du seul fait de l'absence de confirmation histologique.

8.4.2.1. Chirurgie palliative

- Les résections palliatives sur le plan macroscopique (R2) n'ont pas d'intérêt, la survie étant comparable à celle après traitement palliatif endoscopique.

- Les dérivations (et les intubations transtumorales) biliaires chirurgicales n'ont pas été démontrées supérieures au drainage prothétique en termes de qualité de vie ou de durée de survie. Leur mortalité (> 25% dans plusieurs séries) et leur morbidité ne sont pas négligeables. Toutefois, le drainage biliaire chirurgical permet généralement une palliation prolongée à la totalité de la survie des patients.
- L'efficacité antalgique de la neurolyse cœliaque n'est pas démontrée au cours des cancers biliaires.

8.4.2.2. Drainage biliaire

- Le drainage biliaire constitue la principale mesure thérapeutique palliative en cas de tumeur non résecable ou chez les patients inopérables. Il est indispensable en cas d'angiocholite, de prurit incontrôlé, et si une bilirubinémie normale est requise avant CT. Il allonge la survie des patients.
- Le drainage doit être le plus complet possible, en privilégiant les secteurs fonctionnels et en minimisant le risque iatrogène (drainage de tout secteur opacifié, antibiothérapie) [Vienne 2010]. Il doit être confié à un centre expert possédant les compétences en endoscopie et en radiologie interventionnelle, qui doivent fréquemment être utilisées successivement ou simultanément, notamment en cas de tumeurs péri-hilaires complexes. La cholango-IRM, éventuellement complétée par une TDM, est dans cette situation l'examen de choix pour planifier la pose de prothèse(s), afin de limiter le risque d'angiocholite post-procédure.
- La voie d'abord dépend du site et de l'extension du cancer : endoscopique dans les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (percutanée si échec), endoscopique ou percutanée (selon les compétences locales) dans les cholangiocarcinomes péri-hilaires de type II à IV.
- Les prothèses métalliques, plus longtemps perméables, ont été démontrées par des essais randomisés plus efficaces et plus économiques que les prothèses plastiques en cas de survie présumée supérieure à 6 mois (notamment en l'absence de métastases hépatiques et de taille tumorale < 3 cm) ; une alternative est le changement systématique de prothèse plastique tous les 3 mois. La plus longue perméabilité des prothèses couvertes n'est pas démontrée.
- Les prothèses métalliques hilaires sont à réserver strictement aux traitements palliatifs (chirurgie définitivement exclue). La pose d'une prothèse métallique unilatérale sur un obstacle tumoral hilaire pourrait selon certains, être aussi efficace qu'une pose bilatérale. Cependant, les gestes ultérieurs peuvent être rendus plus difficiles : leur pose doit être soigneusement réfléchi par un opérateur expérimenté.
- Le drainage externe percutané est la seule solution en cas d'échec ou d'impossibilité du drainage prothétique interne.

8.4.2.3. Thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique (TPD) (injection d'un agent photosensibilisant suivie de l'illumination directe endoscopique de la tumeur) a amélioré significativement la qualité du drainage biliaire, l'index de Karnofsky, la qualité de vie et la survie (493 vs 98 jours, $p < 0,0001$) par rapport au drainage prothétique biliaire bilatéral seul dans un essai randomisé de phase III chez 39 patients atteints de cholangiocarcinome péri-hilaire avancé, au prix d'une toxicité modérée et de certaines contraintes (ablation puis repose des prothèses biliaires, confinement en chambre obscure pendant 3-4 jours après l'injection, répétition des séances). Cependant, les patients avec drainage biliaire efficace ont été exclus de cet essai, suggérant qu'une partie du bénéfice pourrait être dû à une amélioration du drainage plutôt qu'à l'effet antitumoral de la TPD [Ortner 2003]. En outre, un essai randomisé de phase III multicentrique britannique a été interrompu prématurément du fait d'une survie globale significativement moindre dans le bras TPD comparativement au bras contrôle (drainage biliaire seul) [Pereira 2010].

8.4.2.4. RT et RCT palliatives

- Aucun essai randomisé contrôlé n'a démontré un bénéfice de survie de la RT, seule ou associée à une curiethérapie, ou de la RCT comparé au drainage biliaire seul dans les cancers biliaires localement avancés.
- L'essai randomisé de phase III FFCD 9902 a comparé chez des patients atteints de cancer biliaire localement avancé (non résécable, non métastatique) une RCT (50 Gy, 5FU et cisplatine) à une CT 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, réduisant de fait sa puissance statistique. La survie sans progression a été de 5,8 et 11,0 mois (HR: 0,65 [0,32-1,33]) et la survie globale de 13,5 et 19,9 mois (HR: 0,69 [0,31-1,55]) dans les bras RCT et CT, respectivement [Balosso 2013].
- Les résultats d'études de phase II suggèrent l'efficacité et la tolérance de la radio-embolisation artérielle hépatique par yttrium 90 chez des patients en échec de chimiothérapie. Les meilleurs résultats (survie globale : 22 mois ; temps à progression : 9,8 mois) ont été observés pour les patients avec tumeur périphérique, non infiltrante et sans thrombose portale, un état général conservé (statut de performance [PS] ECOG 0) et une réponse objective ou une stabilisation tumorale [Hoffman 2012, Rafi 2013]. Ces résultats doivent être confirmés par des études prospectives randomisées.

8.4.2.5. CT palliative régionale

- La CT ou la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique est une approche logique, l'arbre biliaire étant majoritairement vascularisé par l'artère hépatique.
- Des taux de réponse encourageants ont été observés dans des études pilotes. Cependant, ces techniques requièrent une équipe expérimentée, ont leur propre iatrogénicité (toxicité hépatique, occlusion de cathéter,...) et exposent à un risque important de progression tumorale extra-hépatique.

8.4.2.6. CT palliative systémique

- Un essai contrôlé randomisé scandinave de petite taille a montré qu'une CT par 5FU et acide folinique (plus etoposide si bon état général) augmentait la qualité de vie et la survie par rapport aux soins de support exclusifs chez des patients avec cancer pancréatique ou biliaire avancé (6,0 vs 2,5 mois, $p < 0,01$), cependant de façon non significative dans le sous-groupe des patients atteints de cancer biliaire, et au prix d'une toxicité considérable (grade 3-4, 41%) [Glimelius 1996]. Un essai contrôlé randomisé monocentrique indien chez 81 patients avec carcinome de la vésicule biliaire avancé a montré un bénéfice de survie globale d'une chimiothérapie par gemcitabine et oxaliplatine par rapport aux soins de support exclusifs, mais aussi par rapport à une chimiothérapie par 5FU et acide folinique (9,5, 4,5 et 4,6 mois respectivement, $p = 0,039$) [Sharma 2010]. Collectivement, ces deux essais montrent qu'une chimiothérapie de première ligne est légitime chez les patients avec cancer biliaire avancé dont l'état général n'est pas trop altéré (PS 0 à 2).
- L'essai contrôlé randomisé britannique ABC-02 a démontré, chez 410 patients avec PS ECOG 0 à 2 (ECOG 0-1 : 88%) et obstruction biliaire contrôlée (bilirubinémie totale $< 1,5$ N), la supériorité de l'association gemcitabine-cisplatine (schéma GEMCIS) sur la gemcitabine seule (survie globale : 11,7 vs 8,1 mois, hazard ratio [HR] : 0,64 [IC95% : 0,52-0,80], $p < 0,001$) [Valle 2010]. Fait notable, la faible dose unitaire du cisplatine (25 mg/m² en 1 h dans 1 litre de sérum physiologique à J1 et J8, J1 = J21) ne nécessite qu'une hydratation réduite (500 ml de sérum physiologique en 30 mn avant gemcitabine [1 g/m² en 30 mn à J1 et J8, J1 = 21]). Le bénéfice de survie avec le schéma GEMCIS était indépendant du stade tumoral (localement avancé ou métastatique), mais aussi du site tumoral primitif (voies biliaires intra- ou extra-hépatiques, hile, vésicule biliaire, ampoule de Vater). Ces résultats ont été confortés par ceux de l'essai randomisé de phase II japonais BT-22 chez 84 patients (ECOG 0-1 : 100%) [Okusaka 2010]. Ces résultats font du schéma GEMCIS le premier standard de chimiothérapie de première ligne chez les patients avec cancer biliaire avancé. Le schéma GEMOX [André 2004, Malka 2012, Phelip 2013] est une alternative, malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé comparant ces deux schémas.

- Aucun essai randomisé n'étant disponible dans la littérature, aucune donnée ne permet de définir des options thérapeutiques en deuxième ligne ou au-delà. Le bien-fondé même d'une deuxième ligne n'est pas formellement établi, y compris chez les patients dont l'état général permet encore de la discuter. Dans une revue systématique de 104 essais de chimiothérapie de première ligne rapportés entre 1985 et 2006 (5 à 65 patients par étude, 2810 patients analysés au total) et tous non randomisés sauf trois (deux essais randomisés de phase II et un essai randomisé de phase III chez 47 patients), les fluoropyrimidines, la gemcitabine et les platines étaient les trois types d'agents cytotoxiques semblant à privilégier, avec globalement des taux de réponse (médian : 23 %), temps à progression (médian : 4,1 mois) et survies globales (médiane : 8,2 mois) restant faibles [Eckel 2007]. Une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine pourrait donc être proposée en deuxième ligne.
- L'essai de phase II randomisé franco-allemand BINGO a randomisé 150 patients entre GEMOX plus cetuximab et GEMOX seul. L'objectif principal (obtenir un taux de survie sans progression à 4 mois d'au moins 60% dans le bras expérimental) a été atteint (63% vs 54%). Cependant, la survie sans progression (6,1 vs 5,5 mois) et la survie globale (11,0 vs 12,4 mois) étaient similaires dans les deux bras. La présence de mutations KRAS (19%) ou BRAF (5%) ne modifiait pas significativement ces résultats [Malka 2014]. Dans un essai de phase II randomisé taiwanais chez 122 patients, le taux de réponse (critère de jugement principal, 27% vs 17%) et la survie sans progression médiane (6,7 vs 4,1 mois, $p = 0,06$) étaient numériquement supérieurs avec la combinaison GEMOX modifiée (mGEMOX : gemcitabine réduite à 800 mg/m² et oxaliplatine à 85 mg/m²) plus cétuximab comparée au mGEMOX seul, sans avantage significatif en termes de survie globale (10,6 vs 9,8 mois) ; de façon surprenante, les résultats semblaient plus favorables avec l'association chez les patients avec tumeur KRAS mutée (36 % des cas) [Chen 2013]. Dans un essai sud-coréen de phase III comparant GEMOX seul ou GEMOX plus erlotinib (100 mg/j), le critère de jugement principal (survie sans progression) n'a pas été significativement amélioré (5,8 vs 4,2 mois, $p = 0,0796$) dans la population globale de l'essai ($n = 268$), mais l'a été dans le sous-groupe des patients atteints de cholangiocarcinome ($n = 180$) (5,9 vs 3,0 mois, $p = 0,0495$). A noter que malgré un taux de réponse supérieur (34 % vs 18 %), le taux de contrôle était similaire, de même que la survie globale (9,5 mois dans les deux bras, $p = 0,61$) [Lee 2012].

REFERENCE

- Si ictère : drainage biliaire endoscopique et/ou percutané, ou chirurgical en cas d'échec chez les patients à bonne espérance de vie, ou si tumeur trouvée non résécable lors d'une laparoscopie ou laparotomie.
- Puis traitement à discuter en fonction de l'état général (PS) :

- PS supérieur à 2 : soins de support exclusifs ;
- PS entre 0 et 2 : CT par gemcitabine-cisplatine (schéma GEMCIS).

Options

- Alternatives de CT :
 - En 1^{re} ligne :
 - GEMOX si cisplatine contre-indiqué ;
 - Gemcitabine seule si platines contre-indiqués ;
 - Fluoropyrimidine (seule ou associée à un platine) si gemcitabine contre-indiquée ;
 - En 2^e ligne : CT à base de fluoropyrimidine après 1^{re} ligne à base de gemcitabine.

ESSAIS THERAPEUTIQUES

- SUN-CK (promoteur : GERCOR ; coordinateur : Pr Eric Raymond, Hôpital Beaujon, Clichy) : essai de phase II multicentrique évaluant le sunitinib en 2^e ligne après échec d'une 1^{re} ligne à base de gemcitabine et platine chez les patients avec cholangiocarcinome intra-hépatique avancé.
- Programme AcSé de L'INCa (promoteur : Unicancer ; référent cancers biliaires : Dr David Malka, Gustave Roussy, Villejuif) : essai de phase II national permettant un accès sécurisé pour les patients souffrant d'une tumeur porteuse d'une altération génomique sur une des cibles biologiques de la molécule :
 - au crizotinib :
 - cancer biliaire avec translocation de *ROS1* ;
 - nouvelle cohorte tumeurs rares avec anomalie sur une des cibles du crizotinib :
 - translocation/amplification/mutation d'*ALK* ;
 - amplification/mutation de *MET*.
 - prochainement au vémurafénib : cancer biliaire avec mutation de *BRAF*.

8.5. Surveillance post-thérapeutique

- L'intérêt d'une surveillance n'est pas démontré.
- L'intérêt de la répétition des dosages sériques d'un ou plusieurs marqueurs tumoraux pour le suivi au cours du traitement ou la surveillance post-thérapeutique n'est pas démontré.

REFERENCE

- Après résection à visée curative : surveillance clinique tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans.

OPTIONS

- Imagerie abdominale (échographie, TDM) tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans ;
- Imagerie thoracique (radiographie, TDM) annuelle pendant 5 ans ;
- Autres examens (scintigraphie osseuse, TDM cérébrale,...) si signe d'appel ;
- Après drainage par endoprothèse : surveillance clinique + bilirubinémie à J8 et J30 puis toutes les 6-8 semaines, ou pas de surveillance systématique (échographie, et tests hépatiques en cas de récurrence ictérique et/ou signes infectieux).

8.6. Traitement des récurrences

La récurrence est souvent loco-régionale. En cas de récurrence biliaire après résection, le traitement nécessite une approche chirurgicale ou percutanée (abord endoscopique rendu impossible du fait de l'anastomose hépato-jéjunale).

8.7. Références

André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339-43.

Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilum of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:170-8.

Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buémi A, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:877-81.

Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998;228:385-94.

Chen LT, Chen JS, Chao Y, et al. KRAS mutation status-stratified randomized phase II trial of GEMOX with and without cetuximab in advanced biliary tract cancer (ABTC): The TCOG T1210 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl)abstr 4018.

Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88-98.

Dixon E, Vollmer CM Jr, Sahajpal A, et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005;241:385-94.

Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi40-4.

Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: A pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896-902.

Endo I, Shimada H, Tanabe M, et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:999-1007.

Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.

Hemminki K, Li X. Familial liver and gall bladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Gut* 2003;52:592-6.

Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:105-16.

Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934-40.

Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-19.

Juntermanns B, Kaiser GM, Reis H, et al. Klatskin-mimicking lesions: still a diagnostical and therapeutical dilemma? *Hepatogastroenterology* 2011;58:265-9.

Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg* 2001;233:385-92.

Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, et al. Positron emission tomography with [18F]fluor-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001;33:1029-35.

Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:418–22.

Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:181-8.

Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann Surg Oncol* 2012;19:409-17.

Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;sous presse.

Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999;230:808-19.

Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-74.

Ortner MEJ, Caca K, Berr F, Liebetruh J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for non resectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355-63.

Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012;57:69-76.

Pereira S, Hughes SK, Roughton M, et al. Photostent-02; Porfimer Sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours: a multicentre, randomised phase III trial. *ESMO 2010 (Abstract No. 8020)*.

Phelip JM, Vendrely V, Jouve JL, et al. Chimioradiothérapie (CHRT : 5-fluoro-uracile, cisplatine, 50 Gy) versus chimiothérapie GEMOX (gemcitabine, oxaliplatine) pour les cancers localement avancés des voies biliaires (CLAVB) : essai randomisé de phase II multicentrique (FFCD9902). *JFHOD* 2013.

Balosso J, Bartolomeu A, Bedenne L, et al. Essai de phase II multicentrique randomisé comparant une radiochimiothérapie (RTCT) à une chimiothérapie seule (CT) associant la gemcitabine et l'oxaliplatine dans les cancers des voies biliaires localement avancés non résecables (FFCD9902). <http://www.snfge.org/content/essai-de-phase-ii-multicentrique-randomise-comp> (accédé le 14 février 2014).

Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:440-8.

Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9.

Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;145:1215-29.

Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57.

Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MR et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012;85:1255-62.

Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28:4581-6.

Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? *Surgery* 2004;136:1012-7.

Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, et al. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215:326-31.

Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delpero JR, et al. Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. *J Chir (Paris)* 2009;146 Suppl 2:S11-80.

Sobin LH, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York: Wiley-Liss;2010.

Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, et al. Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. *World J Surg* 2004;28:160-5.

Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.

Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, et al. Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2003;27:266-71.

Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New Engl J Med* 2010;362:1273-81.

Vienne A, Hobeika E, Gouya H, 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.

Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg* 2002;235:392-9.

Yamaguchi K, Tsuneyoshi M. Subclinical gallbladder carcinoma. *Am J Surg* 1992;163:382-6.

Z'graggen K, Birrer S, Maurer CA, et al. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery* 1998;124:831-8.

Tableau 1. Classification TNM (7^e édition) – UICC – AJCC (2010) des cancers des voies biliaires intra-hépatiques.

Extension		M0		M1
		N0	N1	
Tis	<i>In situ</i> (carcinome intraductal)	0	-	-
T1	Tumeur solitaire sans invasion vasculaire	I	IVA	IVB
T2a	Tumeur solitaire avec invasion vasculaire	II		
T2b	Tumeurs multiples			
T3	Péritoine viscéral (perforation) Organes extra-hépatiques adjacents	III		
T4	Péri-ductale	IVA		

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).

N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluables ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).

M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).

Tableau 2. Classification TNM (7^e édition) – UICC – AJCC (2010) des cancers des voies biliaires extra-hépatiques proximales (canaux hépatiques commun, droit et gauche).

Extension		M0			M1
		N0	N1*	N2**	
Tis	<i>In situ</i>	0	-	-	-
T1	Paroi biliaire (jusqu'au muscle ou au tissu fibreux)	I	IIIB	IVB	
T2a	Au-delà de la paroi biliaire (jusqu'au tissu adipeux)	II			
T2b	Parenchyme hépatique adjacent	IIIA			
T3	Veine porte (atteinte unilatérale) Artère hépatique (atteinte unilatérale)				
T4	Veine porte (tronc ou atteinte bilatérale) Artère hépatique commune Canaux biliaires secondaires - Atteinte bilatérale - Atteinte unilatérale avec envahissement controlatéral de la veine porte ou de l'artère hépatique	IVA			

* Le long du canal cystique, du canal hépatique commun, de l'artère hépatique commune et de la veine porte.

** Péri-aortiques, péri-caves, du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).

N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluables ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).

M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).

Tableau 3. Classification TNM (7^e édition) – UICC – AJCC (2010) des cancers des voies biliaires extra-hépatiques distales (au-delà de l'insertion du canal cystique).

Extension		M0		M1
		N0	N1	
Tis	<i>In situ</i>	0	-	-
T1	Paroi biliaire (jusqu'au muscle ou au tissu fibreux)	IA	IIB	IV
T2	Au-delà de la paroi biliaire	IB		
T3	Organes adjacents*	IIA		
T4	Tronc cœliaque Artère mésentérique supérieure	III		

* Vésicule biliaire, pancréas, duodénum ou autres organes adjacents.

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).

N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluables ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).

M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).

Tableau 4. Classification TNM (7e édition) – UICC – AJCC (2010) des cancers de la vésicule biliaire.

Extension		M0			M1
		N0	N1*	N2**	
Tis	<i>In situ</i>	0	-	-	-
T1a	Lamina propria	I	IIIB	IVB	
T1b	Muscleuse				
T2	Tissu conjonctif péri-musculaire	II			
T3	Péritoine viscéral (perforation)	IIIA			
	Foie (par contiguïté) 1 organe/structure extra-hépatique (par contiguïté)***				
T4	Tronc porte Artère hépatique ≥ 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)***	IVA			

* le long du canal cystique, du canal hépatique commun, de l'artère hépatique commune et de la veine porte.

** péri-aortiques, péri-caves, du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

*** Estomac, duodénum, côlon, pancréas, épiploon, canaux biliaires extra-hépatiques...

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).

N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluables ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).

M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).

Tableau 5. Classification de Bismuth-Corlette (tumeurs péri-hilaires).

Type	Extension tumorale
I	Canal hépatique commun
II	Bifurcation du canal hépatique commun
IIIa	Canal hépatique droit
IIIb	Canal hépatique gauche
IV	Canaux hépatiques droit et gauche