

PRISE EN CHARGE DES CHOLANGIOCARCINOMES INTRAHÉPATIQUES ET PÉRIHILAIRES

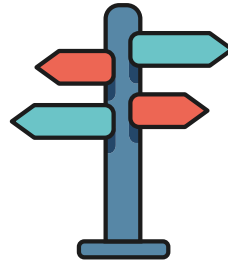
RECOMMANDATIONS DE
L'ASSOCIATION FRANÇAISE
POUR L'ÉTUDE DU FOIE

Coordination :

Professeur **Jean-Frédéric Blanc**
Professeur **Cindy Neuzillet**

NOVEMBRE 2022





SOMMAIRE

Introduction	3
Glossaire	6
Chapitre 1 Facteurs de risque, dépistage	8
Chapitre 2 Diagnostic et bilan pré-thérapeutique	22
Chapitre 3 Drainage biliaire	53
Chapitre 4 Chirurgie : résection et transplantation	59
Chapitre 5 Traitements loco-régionaux	76
Chapitre 6 Traitements systémiques	86
Liens d'intérêt	101



INTRODUCTION

Le cholangiocarcinome intrahépatique (CCAi) est la deuxième tumeur maligne hépatique primitive derrière les carcinomes hépatocellulaires (CHC). Son incidence est en augmentation, en particulier aux Etats Unis et en Europe. Comme les CHC, elle peut se développer sur maladie chronique du foie. Les cholangiocarcinomes péri-hilaires (CCAp) peuvent quant à eux se développer sur maladie inflammatoire chronique des voies biliaires. La prise en charge initiale est souvent complexe chez des patients qui présentent une cholestase, une dénutrition et sont exposés à des risques septiques mais essentielle pour permettre d'accéder à des traitements chirurgicaux, radiologiques et oncologiques devenant de plus en plus performants avec accès à une médecine personnalisée. Elle nécessite une expertise multidisciplinaire (hépato-gastroentérologues hospitaliers et libéraux, endoscopistes, chirurgiens hépato-biliaires, oncologues, radiologues, anatomo-pathologistes, équipes de soins de support...).

Ces recommandations couvrent l'ensemble de la prise en charge des CCAi et CCAp de l'épidémiologie aux traitements en passant par le bilan initial et les conditions de réalisation des gestes endoscopiques. Elles ont pour but de proposer les modalités optimales des soins à tous les stades de la maladie et de préciser les parcours de soins indispensables pour améliorer le pronostic global.

En effet, les données de PMSI portant sur 3650 CCAi diagnostiqués en France en 2014 et 2015 montrent que 65% des patients n'ont pu avoir accès qu'à des soins de support et que 25% des patients sont décédés lors de leur première hospitalisation (Neuzillet et al., Lancet Reg Health Eur. 2022). Même si le diagnostic est clairement souvent trop tardif, la question d'une prise en charge initiale sous-optimale est posée et doit amener à réfléchir au parcours de soins des patients. L'accès rapide à la radiologie (TDM/IRM), à des équipes multidisciplinaires ayant une expertise dans les tumeurs hépato-biliaires, à des plateformes de biologie moléculaire est ainsi fondamentale.

Bien que des recommandations nationales (TNCD) ou internationales anglophones (ESMO) existent sur le sujet, aucune de ces recommandations n'est spécifiquement dédiée aux CCAi et CCAp qui posent des problèmes spécifiques de diagnostic et de traitement. La collaboration pluridisciplinaire est soulignée par l'implication de multiples sociétés savantes ayant désigné des experts hépatologues, chirurgiens, radiologues, endoscopistes, anatomo-pathologistes, radiothérapeutes pour élaborer en commun les schémas pratiques de prise en charge. Plusieurs chapitres didactiques sont ainsi disponibles : épidémiologie et facteurs de risque, bilan initial diagnostique et pré-thérapeutique, place de l'endoscopie et de la radiologie interventionnelle, chirurgie, traitements médicaux. Des schémas de synthèse permettent une vision claire et rapide.

Organisation générale et méthodologie des recommandations

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par l'AFEF. Le programme a été établi par les coordonnateurs des recommandations, Jean-Frédéric Blanc, hépatologue à Bordeaux et Cindy Neuzillet, oncologue digestive à l'Institut Curie, et les experts ont été contactés par l'intermédiaire des sociétés savantes impliquées dans la rédaction de ces recommandations après avoir défini les sujets à traiter. Une fois les thèmes définis, une revue bibliographique exhaustive a été effectuée par les chargées de bibliographie, Line Carolle Ntandja Wandji, hépatologue à Lille, Marie Decraecker, oncologue digestive à Bordeaux et Hélène Larrue, hépatologue à Toulouse, sur la base de données internationale PubMed et d'abstracts de congrès pour certaines études récentes.

Les études pertinentes ont été analysées selon la méthode Grade (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) permettant d'établir le niveau de preuve scientifique selon un procédé validé internationalement, en fonction du type de chaque étude et de sa qualité méthodologique. Le niveau de preuve a intégré la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'importance du bénéfice. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (« il est recommandé de faire », « il n'est pas recommandé de faire » Grade 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (« il est probablement recommandé de faire » ou « il n'est probablement pas recommandé de faire » Grade 2+ ou 2-). Lorsque la littérature n'était pas suffisante pour proposer un niveau 1 ou 2, certaines propositions faisaient l'objet d'un avis d'experts (« les experts suggèrent... »). Après présentation du projet de recommandation, chaque proposition a été discutée avec l'ensemble des experts puis soumise au vote. Les experts participant au vote ont été choisis par les sociétés savantes ayant participé à l'élaboration des recommandations. La cotation de toutes les propositions a été effectuée indépendamment par chaque expert, sur une échelle allant de 1 (désaccord complet avec la proposition) à 9 (accord complet). Les propositions de recommandations étaient ensuite présentées lors d'une réunion dédiée et discutées afin de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Pour valider une recommandation, au moins 50 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70 % des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus. Deux tours de cotation ont été nécessaires afin d'aboutir à une formulation consensuelle des recommandations qui est présentée ici, permettant

d'obtenir des recommandations qui sont toutes avec un accord fort. Enfin, ces recommandations sont en concordance avec les autres recommandations disponibles et récemment mises à jours (TNCD, ESMO) qui portent de façon plus générale sur les cholangiocarcinomes intra et extra-hépatiques. L'AFEF encourage les praticiens à appliquer ces recommandations formalisées d'experts dans le respect de la pluridisciplinarité nécessaire à la prise en charge des patients présentant un cholangiocarcinome. En ce sens, l'AFEF remercie toutes les sociétés savantes ayant participé à l'élaboration des recommandations : ACABi, ACHBT, ANGH, CREGG, GERCOR, SFCC, SFED, SFP, SIAD Unicancer GI.



Coordination : Pr Jean-Frédéric Blanc, Pr Cindy Neuzillet

Présidence et relecture : Dr Marc Bourlière, Pr Christophe Bureau, Pr Nathalie Ganne-Carrié

Organisation, édition, communication : Nara Stefanelli, Bénédicte Vauban-Fradique



GLOSSAIRE

- 5**
5FU 5-fluoro-uracile
- A**
ACABi Association d'étude des Cancers et Affections Biliaires
ACE antigène carcino-embryonnaire
AFP alpha-foetoprotéine
ALPPS Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy
- C**
CCA cholangiocarcinome
CCAe cholangiocarcinome extrahépatique
CCAi cholangiocarcinome intrahépatique
CCAp cholangiocarcinome péri-hilaire
CHC carcinome hépatocellulaire
CiG4 cholangiopathie à IgG4
- CPRE** cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CSP cholangite sclérosante primitive
- E**
EE écho-endoscopie
- F**
FDG fluorodésoxyglucose
FISH fluorescence in situ hybridization, hybridation fluorescente in situ
- G**
GC grands canaux
- H**
HPF high power field
HR hazard ratio

I

IHC immunohistochimie

IRM imagerie par résonance magnétique

M

MICI maladie Inflammatoire chronique de l'intestin

MIP maximum intensity projection

MPR multiple plan reconstruction

MSI instabilité des microsatellites

N

NGS next generation sequencing

NTRK récepteurs neurotrophiques à tyrosine kinase de la tropomyosine

O

OR odd ratio

P

PC petits canaux

PNI prognostic nutritional index

R

RCP réunion de concertation pluridisciplinaire

ROSE Rapid On Site Evaluation

S

SG survie globale

SSR survie sans récurrence

T

TEP tomographie par émission de positons

TH transplantation hépatique

TLR traitements loco-régionaux

TNE tumeur neuro-endocrine

V

VHB virus de l'hépatite B

VHC virus de l'hépatite C

Chapitre 1 : Facteurs de risque, dépistage



Membres du groupe de travail : *S. Barge (Bry-sur-Marne), C. Chagneau (Bordeaux), C. Guettier (Paris), B. Lebail (Bordeaux)*

ARGUMENTAIRE

Le cholangiocarcinome (CCA) est une pathologie hétérogène comprenant un groupe varié de tumeurs malignes. La survie à 5 ans du CCA est effroyable, de l'ordre de 7 à 20% (1). La connaissance et l'identification des facteurs de risque pourrait permettre des diagnostics plus précoces et des traitements curatifs chirurgicaux plus fréquents.

La carcinogénèse biliaire résulte d'une interaction complexe entre le patrimoine génétique spécifique de l'individu et les facteurs de risque environnementaux. Retrouvés jusque dans 50% des cas pour certaines études asiatiques, ces facteurs de risque diffèrent selon la zone géographique, expliquant ainsi les variations d'incidence à travers le monde, en particulier entre l'Est et l'Ouest. Le Nord-Est de la Thaïlande rapporte des taux élevés d'incidence, environ 100 fois plus que les taux européens et nord-américains (2). Cette forte incidence est liée à l'infection parasitaire par *Clonorchis sinensis* et *Ophistorchis viverrini*, endémique dans cette région. La prévalence d'*Ophistorchis viverrini* peut atteindre 70% dans certaines régions (3). Jusqu'à 10% des personnes infectées de manière chronique développeront un CCA, en particulier intrahépatique (4).

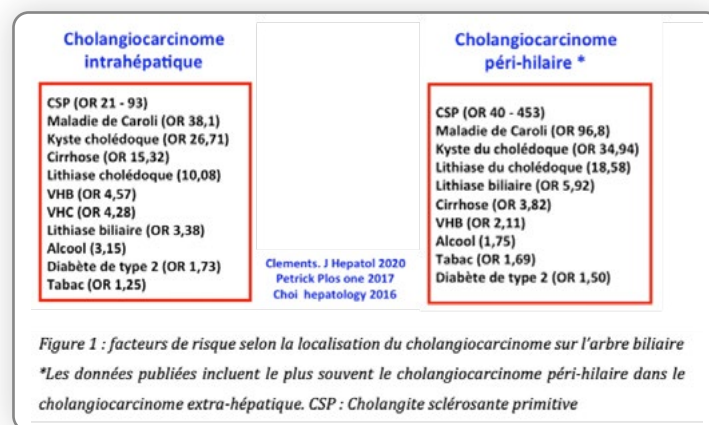
Bien que son incidence soit très faible, la cholangite sclérosante primitive (CSP) est la pathologie qui prédispose le plus au CCAp dans les zones à faible risque, comme l'Europe et l'Amérique du Nord. Des études plus récentes rapportent une augmentation d'incidence et de mortalité du CCAi dans les pays occidentaux en particulier l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni et les USA (5) tandis que l'incidence du CCAe est stable voire en baisse. Moins bien étudiés dans les pays occidentaux, le projet ACABi GERCOR PRONOBIL permettra à partir d'une base de données nationale de préciser les facteurs de risque des CCA en France. Créée récemment par l'Association d'étude des Cancers et Affections Biliaires (ACABi), il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique française qui vise à identifier les facteurs cliniques et les marqueurs tumoraux prédictifs de la survie dans les cancers des voies biliaires en France.

Les facteurs de risque peuvent être communs aux différents CCA ou spécifiques d'une localisation tumorale sur l'arbre biliaire. Le CCAi représente 10% des CCA (2,6). Deuxième cancer primitif du foie, il présente de nombreux facteurs de risque communs avec le CHC tels que la cirrhose, la stéatopathie métabolique, l'alcool et les hépatites virales B et C. Le CCAp représente 50-60% des CCA (2,6). Ses principaux facteurs de risque sont les pathologies kystiques et lithiasiques des voies biliaires. Des facteurs de risque plus généraux de la carcinogénèse ont également été identifiés. Le diabète de type 2, l'alcool et le tabac pourraient ainsi contribuer à l'augmentation de l'incidence du CCA (7).

Il est à ce jour impossible de classer les facteurs de risque selon chaque sous-type histologique de CCA. L'apparition de plus en plus fréquente de tumeurs mixtes fait penser qu'un certain nombre de tumeurs étiquetées « CCA » sont en réalité des hépatocholangiocarcinomes. Les données du projet ACABi devraient également permettre de préciser cela.

La récente méta-analyse de Clements est l'étude la plus complète des facteurs de risques du CCAi et de CCAe (7). Vingt-cinq études ont été incluses comprenant 16.127 CCAi et 8769 CCAe. Bien que cette méta-analyse soit internationale, très peu d'études européennes ont été incluses. La comparaison des facteurs de risque entre les études des pays occidentaux (États-Unis, Danemark et Italie) et orientaux (Chine, Taiwan, Japon et Corée du Sud) a révélé peu de différences. Dans les pays de l'Est, la cirrhose et le VHB conféraient un peu plus de risque de développer un CCAi que dans les pays occidentaux.

La figure 1 résume les facteurs de risque selon la localisation du CCA sur l'arbre biliaire.



LA CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE

La survenue d'un CCA, qui peut être présent dès le diagnostic de la CSP, est la complication la plus redoutée (30 à 50% des CCA sont diagnostiqués dans la première année du diagnostic de la CSP), notamment chez les patients ayant des sténoses biliaires serrées. Les grandes séries suggèrent que l'incidence annuelle (au-delà de la première année suivant le diagnostic de CSP) du CCA est de l'ordre de 0,6 à 1,5% (8). Les seuls facteurs de risque établis sont un âge plus élevé au diagnostic de CSP et un antécédent de cancer du côlon (8). Une cholécystectomie est recommandée pour tout polype vésiculaire > 8 mm en raison d'un risque élevé de transformation maligne (9). 70 à 80% des CSP ont une maladie Inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) associée, le plus souvent une

recto-colite hémorragique. Une cohorte rétrospective danoise ayant inclus 222 CSP-MICI et 8231 MICI sans CSP, a montré une survie globale des patients atteints de CSP-MICI significativement réduite par rapport aux contrôles MICI avec un risque à 10 ans de CCA de 8%, 200 fois supérieur aux MICI sans CSP (Hazard Ratio [HR] : 190, IC95% 55-660) (10).

LA MALADIE DE CAROLI et autres maladies fibro-kystiques

Les maladies fibro-kystiques du foie constituent un groupe hétérogène de maladies rares de l'arbre biliaire intrahépatique en lien avec une anomalie de développement embryologique de la plaque ductale. L'origine de cette anomalie est un dysfonctionnement de protéines exprimées dans les cils primitifs des cholangiocytes secondaire à une mutation d'un gène clef comme PKD1-2, PKHD1 ou PRKCSH. La transmission peut être autosomique récessive ou dominante. Elles entraîneraient un risque accru de CCAi estimé à 100 fois celui des sujets sains (11). La carcinogénèse est favorisée par la stase biliaire, l'inflammation et les lithiases qui se développent dans les voies biliaires malformées et anormalement dilatées.

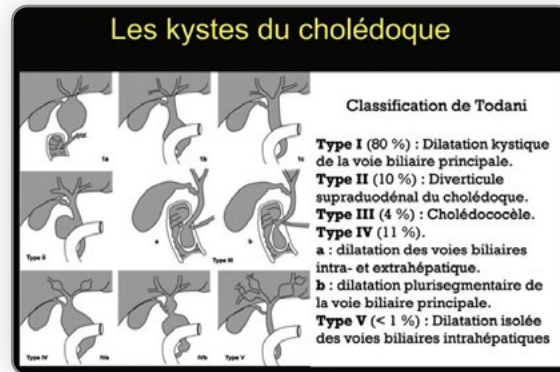
Parmi elles, la maladie de Caroli se caractérise par une dilatation segmentaire multifocale des petits et gros canaux biliaires intra-hépatiques souvent associée aux microhamartomes biliaires. Elle est plus fréquente en Asie et affecte surtout les femmes. S'il coexiste une fibrose hépatique congénitale, il s'agit d'un syndrome de Caroli. Une étude rapporte une très forte association avec le CCAi (Odds Ratio [OR] à 38,1 ; IC 95% 14,2-102,4) et extra-hépatique (OR à 96,8 ; IC 95% 51 - 183,7) (12). L'incidence du CCA varie de 2,5 à 37% selon les séries chirurgicales et il est le plus souvent découvert de façon incidente au décours d'une chirurgie (13,14). La fibrose hépatique congénitale seule semble rarement associée au CCAi (15).

De rares cas de CCAi ont été décrits chez des patients atteints de polykystose hépatique avec des images de transformation de l'épithélium kystique (16-18). Les kystes biliaires simples ne sont pas à risque de CCA.

KYSTE DU CHOLEDOQUE

Le kyste du cholédoque, qui peut être associé à la maladie de Caroli, est une pathologie congénitale très rare dans le monde occidental avec une incidence de 1 :13.000-1 :150.000. A contrario, l'incidence en Asie est élevée, estimée à 1 :1000. Il se caractérise par une ou plusieurs dilatations kystiques communicantes des voies biliaires qui peut s'étendre aux canaux hépatiques droits et gauches. Les jeunes femmes japonaises et asiatiques nées en Asie sont les plus touchées. La physiopathologie est mal connue. 80% des kystes sont congénitaux et présents chez l'enfant de moins de 10 ans. Il s'agit surtout de kystes de type I (69,8%) et IV (23,7%) selon la classification de Todani. La dégénérescence tumorale survient principalement à l'âge adulte et concerne surtout les kystes de type I et IV avec une incidence de 7,6% et 9,2%, respectivement. Avant 18 ans cette incidence est très faible, estimée à 0,4%. Après 30 ans, l'incidence augmente à chaque décennie pour atteindre 38,2% après 60 ans (19). Le diagnostic pré-opératoire est exceptionnel. Avec une survie inférieure à 36 mois, le pronostic est sombre surtout pour les kystes symptomatiques.

Figure 2 : Classification des dilatations kystiques congénitales de la voie biliaire principale selon Todani (20)



LA LITHIASE BILIAIRE

Lithiase biliaire intrahépatique

Avec une incidence entre 0,6% et 1,3%, la lithiase intrahépatique est rare dans les pays occidentaux. Elle est bien plus fréquente en Asie avec une prévalence pouvant atteindre 20% à Taiwan (21,22). Il est proposé une classification selon la composition du calcul : cholestérolique ou pigmentaire (bilirubinate de calcium). Les calculs de cholestérol compliquent des pathologies sans anomalie des voies biliaires tel que le LPAC syndrome. Les calculs pigmentaires compliquent des pathologies avec anomalies des voies biliaires tels que le syndrome de Caroli et les sténoses quelle que soit l'étiologie (post-opératoire, cholangite sclérosante primitive ou secondaire, tumeurs etc.). Avec des OR allant de 3 à 50, l'ensemble des études cas-témoin rapporte une forte association entre lithiase intrahépatique et CCA, principalement intrahépatique (23,24). Le tabac, l'antécédent familial de néoplasie et des symptômes évoluant depuis plus de 10 ans seraient des facteurs de risque indépendants (25). Cependant, l'interprétation de ces études est très difficile du fait de l'absence de données concernant la nature du calcul et l'association très fréquente aux distomatoses dans les populations étudiées. La mutation ABCB4 est responsable de diverses maladies cholestatiques dont le LPAC syndrome. Quelques cas de CCA ont été rapportés chez des patients ayant la mutation ABCB4 et porteur d'un LPAC syndrome (26,27). Nous disposons d'une seule étude rétrospective observationnelle de 67 patients avec mutation ABCB4 (28) dont 2, qui présentaient un LPAC syndrome, ont développé un CCA. La relation entre LPAC et CCA n'est pas actuellement établie. L'impact de l'AUDC sur le développement du CCA est inconnu.

Lithiase cholédocienne

Les études cas-témoin montrent une forte association entre lithiase cholédocienne et CCA avec des OR comprise entre 2,704 et 23,97. La méta-analyse de Clements (7) montre une plus forte association au CCAe (OR 18,58) qu'au CCAi (OR 10,08). Ce risque est plus élevé en cas de lithiases intra-hépatiques associées (23).

LA CIRRHOSE

La présence d'une cirrhose est un facteur de risque bien établi de CCAi avec un OR dans les méta-analyses variant de 15,32 (IC 95% 9,33-25,15) à 22,92 (IC 95% 18,24 – 28,79) (7,12, 29–33).

LES HEPATITES VIRALES B ET C

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) est un facteur de risque important de CHC. Les études épidémiologiques suggèrent que ces 2 virus sont également des facteurs de risque de CCA, en particulier de CCAi. La méta-analyse de Clements confirme cette forte association au CCAi avec un OR à 4,57 (IC95% 3,43–6,09) pour le VHB et à 4,28 (IC95% 2,98–6,16) pour le VHC. L'association avec le CCAe semble moins bien établie avec un OR à 2,11 (IC95% de 1,64 à 2,73) pour le VHB et à 1,51 (IC95% 0,96–2,36) pour le VHC. Les résultats diffèrent selon la zone géographique. Pour le VHB, l'association paraît statistiquement plus significative dans les pays asiatiques où la prévalence est plus élevée. Le VHC semble un facteur de risque plus fort dans les pays de l'Ouest (7,34). Le risque de survenue d'un CCA chez les patients porteurs du VHB et/ou du VHC dépend non seulement de la présence d'une cirrhose mais également du rôle direct et indirect de ces virus dans la carcinogénèse hépatique (35–40). Ce lien semble bien mieux établi pour l'infection virale B.

ALCOOL ET MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

De nombreuses études cas-témoin ainsi que 3 méta-analyses (7,32,41) suggèrent fortement l'association entre consommation chronique d'alcool et le CCA en particulier intrahépatique. Devant la grande hétérogénéité de ces études, les données restent difficiles à interpréter. Il semble que ce soit la présence d'une maladie du foie liée à l'alcool qui augmente principalement ce risque. La méta-analyse de Clements qui a inclus 15 études cas-témoin comprenant 13.986 cas et 780.565 témoins rapporte un OR à 3,15 (IC95% 2,24–4,41) pour le CCAi et à 1,75 (IC95% 1,20 - 2,55) pour le CCAe.

AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Tabac

L'association entre consommation tabagique et la survenue de CCA a été peu évaluée. Il existe quelques études cas-témoin et la définition de l'intoxication tabagique est variable selon les études (12,31,32,41,42). L'association entre tabac et le CCAi est faible, avec un OR à 1,2 (7).

Diabète type 2 et obésité

Le lien entre obésité / diabète de type 2 et cancer est bien établi. Le surrisque de CCA est beaucoup moins bien établi. Pour le diabète, la méta-analyse de Clements rapporte un OR à 1,73 (IC à 95% 1,47 – 2,04) pour le CCAi et 1,50 (IC à 95% 1,31 – 1,71) pour le CCAe. L'association entre obésité et CCA n'est pas significative comme le montre les études cas-témoin avec des OR entre 1,14 (IC 95% 0,93-1,39) et 1,20 (IC 95% 0,84-1,70). En dehors de la fibrose avancée, le risque de CCA en lien avec l'obésité et le diabète n'est pas établi.

Hémochromatose

Certaines séries de cas suggèrent une association entre hémochromatose et CCAi avec un OR à 2,07 (IC à 95% 1,33-3,22) (12). Même si quelques cas suggèrent un sur risque quel que soit le degré de fibrose (43,44), l'association entre hémochromatose et CCA n'est clairement pas établie en dehors de la présence d'une cirrhose.

Maladie de Wilson

Seuls quelques cas de CCA ont été rapportés, principalement au cours de la cirrhose. Avec un délai médian de 20,5 ans (2-41) après le diagnostic de la maladie de Wilson, 8 patients ont présenté un CHC et 6 un CCAi. Parmi ces 6 patients, 5 avaient une cirrhose (45-48).

Les complexes de Von Meyenburg / microhamartomes biliaires

Il s'agit de lésions millimétriques de siège péri-portal, caractérisées par des structures canalaire biliaires irrégulièrement dilatées et souvent remplies de bile au sein d'un tissu fibreux. Ils sont observés chez environ 5% des sujets (49). Ils sont très souvent multiples et en règle considérés comme des lésions bénignes. Leur histogénèse reste discutée : malformation focale de la plaque ductale probable ou lésion acquise possible. Ils sont présents de façon constante dans les foies de polykystose hépatorénale autosomique dominante dans lesquels ils sont à l'origine des kystes. Ils sont asymptomatiques et découverts presque toujours fortuitement. Le risque de CCA est controversé. De rares observations d'intrication de ces lésions et de transition avec un CCAi type « petits canaux » font suggérer qu'il pourrait s'agir, de façon exceptionnelle, de lésions précancéreuses pour les CCAi (50-53).

Asbestose

Bien que peu d'études soient disponibles, il a été rapporté une augmentation d'incidence du CCAi chez les travailleurs de l'industrie de l'imprimerie. Il ne semble pas y avoir d'association avec le CCAe. Une étude cas-contrôle italienne ayant inclus 155 patients avec CCA rapporte un OR à 4,81 (IC à 95% 1,73- 13,33) pour le risque de CCAi chez les patients exposés à l'amiante (54). Plus récemment, l'étude cas-contrôle de Farioli ayant inclus 1458 CCAi rapporte un OR à 1.7 (95% CI 1.1 to 2.6) (55). La carcinogénèse serait liée à la présence de fibres d'amiante dans les voies biliaires, principalement au niveau des canaux de Hering, des canalicules biliaires et des canaux biliaires interlobulaires. Après avoir traversé la barrière alvéolaire, les fibres d'amiante rejoindraient les divers tissus via les vaisseaux lymphatiques.

CHOLANGIOMES DU SUJET JEUNE

Le CCA affecte principalement les personnes âgées de 60 à 80 ans et rarement les plus jeunes. Sa survenue chez le jeune adulte, de pronostic plus sombre, semble en augmentation. L'étude de Zhang (56) portant sur 2641 cas de cancer hépatique chez les moins de 45 ans, rapporte une prévalence du CCA de 11,3%. Plus des ¾ avaient entre 36 et 45 ans. L'étude japonaise nationale multicentrique rétrospective de Ariake (57) montre que dans 50 - 70% des cas aucun facteur de risque n'est retrouvé. Dans cette étude, 774 patients de moins de 50 ans (âge médian 45 ans : 15-49) atteints de cancer des voies biliaires ont été inclus. 163 patients (21,1%) présentaient un CCAi (âge médian 44 : 21-49) et 175 (22,6%) un CCAp (âge médian 45 : 22- 49). Le facteur de risque le plus fréquemment rapporté était la présence d'anomalies de la jonction bilio-pancréatique, très rare en Europe. Le projet ACABi permettra de clarifier ces facteurs de risque en France.

Anomalies de la jonction bilio-pancréatique

Dans l'étude de Ariake, 10,6% des patients présentaient des anomalies de la jonction bilio-pancréatique. Il s'agit d'anomalies anatomiques congénitales provoquant un reflux permanent d'enzymes pancréatiques dans le cholédoque, responsable d'une inflammation épithéliale chronique favorisant la carcinogénèse (57).

Hépatites virales B et C

Comme chez les plus âgés, l'infection chronique par le VHB et le VHC est un facteur de risque important de CCA. Dans l'étude de Ariake, le facteur de risque le plus fréquemment associé au CCAi était le VHB (10,8%) (57). Tasneem et al (58) rapporte que plus de la moitié des patients de moins de 40 ans développant un CCA (n = 9) présentait une infection virale B chronique (n=2) ou C (n=3).

Polluants

De récents rapports suggèrent que l'exposition aux solvants organiques augmenterait l'incidence du CCA chez les plus jeunes. Ainsi, l'exposition à ces solvants dans l'industrie de l'imprimerie est fortement corrélée à l'incidence du CCA (59–61). Parmi les solvants potentiellement carcinogènes, on retrouve le 1,2-dichloroéthène utilisé dans certains dégraissants de métaux et le 1,2-dichloropropane utilisé pour la fumigation des sols comme solvant industriel et pour nettoyer les peintures ou surfaces en bois. Ces données sont nuancées par celles de l'étude d'Ariake qui retrouve une exposition aux solvants chez seulement 2,8% des patients avec CCAi. Même s'il n'y avait pas de différence significative avec les autres localisations, l'exposition aux solvants semblait plus fréquente (4,4%) dans le CCAp. Cependant dans cette étude, il y avait peu de travailleurs exposés aux solvants et de meilleures conditions de travail (57).

Génétique

Un antécédent de cancer ou de prédisposition génétique aux cancers, telle que la polypose adénomateuse familiale, le syndrome de Gardner ou le syndrome de Lynch, est fortement associé au cancer des voies biliaires du sujet jeune, en particulier le carcinome ampullaire (57). La prévalence des mutations KRAS, BRAF et NRAS semble faible dans la population jeune (62). Feng a étudié les caractéristiques génomiques des CCA chez le sujet jeune (âge < 50 ans) (63). De manière très étonnante, aucun cas de tumeur avec instabilité microsatellitaire (MSI) n'a été retrouvé. En revanche, il a été noté une augmentation des mutations ASXL1 et KMT2C.

PREDISPOSITIONS GENETIQUES

Cancer MSI et Syndrome de Lynch

Le CCA fait également partie du spectre tumoral du syndrome de Lynch avec un risque à 70 ans estimé entre 1,4 à 4,1% (64–68). Son association n'est pas démontrée dans les cancers vésiculaires qui semblent principalement liés à un événement sporadique.

Sur les données du syndrome de Lynch, l'inactivation du système MMR semble jouer un rôle dans la carcinogénèse biliaire. La littérature est pauvre sur le sujet et souvent difficile d'interprétation. En effet de nombreuses données proviennent d'études asiatiques où la douve du foie est endémique. Lin a étudié ces mutations chez 357 patients avec cancer primitif du foie (214 CHC, 122 CCAi et 21 tumeurs mixtes) (69). 25,8% des patients présentaient au moins une mutation d'un gène du système MMR. Dans 16% des cas il s'agissait d'une mutation germinale. Le

déficit du système MMR concernerait 5% des cancers vésiculaires et CCAe et 10% des CCAi et carcinomes ampullaires (70).

BRCA 1 et 2

9% des CCAi présenteraient une mutation BRCA 1 / 2 (69). Le risque relatif de développer un cancer des voies biliaires chez les porteurs d'une mutation BRCA2 est estimé à 5%.

Dépistage du CCK sur Cholangite sclérosante primitive

Le diagnostic radiologique du CCA est extrêmement difficile en raison des anomalies préexistantes des voies biliaires. Les anomalies radiologiques évocatrices -outre l'apparition d'une masse tumorale- sont une lacune intracanalair polypoïde d'au moins 1 cm, un épaississement localisé supérieur à 4 mm de la paroi biliaire et la majoration d'une dilatation ou d'une sténose biliaire. Une prise de contraste de la paroi biliaire est recherchée bien que non spécifique en raison du sur risque observé la première année après le diagnostic de CSP.

Une IRM avec utilisation d'un produit de contraste est systématiquement recommandée dans les 6 mois suivant le diagnostic de CSP si l'IRM initiale a été réalisée sans produit de contraste (71). Une IRM annuelle systématique est la pratique habituelle des centres spécialisés.

Les marqueurs tumoraux sériques le plus souvent utilisés sont le CA19-9 et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). L'index CA19-9 + (ACE x 40) supérieur à 400 U a une spécificité et une sensibilité médiocres (72). En effet, une augmentation modérée de l'ACE (<3N) peut être observée en cas de maladie chronique du foie et une augmentation importante du CA19-9 peut être en rapport avec une cholestase bénigne intra ou extra-hépatique (notamment en cas d'angiocholite). A l'inverse, le CA19-9 n'est pas exprimé chez les patients Lewis antigène négatifs (5 à 10%) et n'augmente donc pas en cas de CCA. Sa spécificité est faible, en effet, il est élevé chez un tiers des patients atteints de CSP sans CCA. Il est toutefois intéressant de disposer d'une valeur initiale lors du diagnostic de CSP. Les recommandations internationales les plus récentes ne recommandent plus le dosage régulier et systématique du CA19-9 en raison de sa très faible performance diagnostique (73).

Devant des événements cliniques (altération état général, douleurs, prurit, ictère ou angiocholite) ou une majoration des anomalies biologiques, il est conseillé, en dehors du cadre de la surveillance systématique de faire une imagerie en coupes avec injection de produit de contraste à la recherche d'un CCA.

La sensibilité du Pet Scan est élevée dans les mass forming mais faible dans les formes infiltrantes et les angiocholites sont à l'origine de faux positifs. L'utilisation du Pet Scan n'est donc pas recommandée mais peut être proposée en seconde intention (74).



RECOMMANDATIONS

Quels sont les facteurs de risque à rechercher systématiquement lors du diagnostic de cholangiocarcinome ?

En cas de cholangiocarcinome, il est recommandé de rechercher les facteurs de risque suivants : pathologies kystiques et lithiasiques des voies biliaires, cholangite sclérosante primitive, cirrhose, infection par le VHB / le VHC, consommation d'alcool, diabète, consommation tabagique **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Y a-t-il une place pour un dépistage ciblé, dans quelles situations et selon quelles modalités (type et rythme)

DOIT-ON DÉPISTER LE CHOLANGIOMES CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UN LPAC syndrome ?

Il n'est probablement pas recommandé de proposer un dépistage du cholangiocarcinome chez les patients porteurs d'un syndrome LPAC **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

DOIT-ON DÉPISTER LE CHOLANGIOMES CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE MALADIE DE CAROLI ?

Il est probablement recommandé de surveiller les patients porteurs d'une maladie de Caroli **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Une IRM annuelle peut être proposée comme modalité de surveillance **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

DOIT-ON DÉPISTER LE CHOLANGIOMES CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'HAMARTOMES BILIAIRES ?

L'association entre cholangiocarcinome et complexes de Von Meyenburg est controversée et rare.

Il n'est probablement pas recommandé de dépister le cholangiocarcinome chez les porteurs d'hamartomes. **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

QUELS EXAMENS doivent-être réalisés DANS LE DÉPISTAGE DU CHOLANGIOMES SUR cholangite sclérosante primitive ?

Il est recommandé de dépister le cholangiocarcinome chez les patients porteurs de cholangite sclérosante primitive **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de réaliser une IRM avec injection d'un produit de contraste dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de cholangite sclérosante primitive si l'IRM initiale a été réalisée sans produit de contraste **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de réaliser une exploration endoscopique des voies biliaires pour la réalisation de prélèvements endobiliaires en cas de suspicion de cholangiocarcinome après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il n'est pas recommandé de doser le CA 19-9 pour le dépistage du cholangiocarcinome sur cholangite sclérosante primitive **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de réaliser une IRM de surveillance avec injection de produit de contraste tous les ans **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Y-a-t-il une place pour des traitements prophylactiques ?

Doit-on opérer les patients porteurs d'un kyste du cholédoque ?

En cas de découverte d'un kyste cholédoque avec anomalie de la jonction bilio-pancréatique chez l'adulte, il est probablement recommandé de proposer une exérèse du kyste par une équipe experte en chirurgie hépatobiliaire **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**



RÉFÉRENCES

1. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):557-88.
2. Mosconi S, Beretta GD, Labianca R, Zampino MG, Gatta G, Heinemann V. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* mars 2009;69(3):259-70.
3. Sithithaworn P, Haswell-Elkins MR, Mairiang P, Satarug S, Mairiang E, Vatanasapt V, et al. Parasite-associated morbidity: liver fluke infection and bile duct cancer in northeast Thailand. *Int J Parasitol.* sept 1994;24(6):833-43.
4. Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, Kikukawa H, Hanai S, Uchida K, et al. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *Int J Cancer.* 10 déc 2005;117(5):854-60.
5. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* juill 2019;71(1):104-14.
6. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* oct 1996;224(4):463-73; discussion 473-475.
7. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* janv 2020;72(1):95-103.
8. Padia SA. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Tech Vasc Interv Radiol.* déc 2015;18(4):227-35.
9. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amaddeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* août 2018;69(2):336-44.
10. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M, Ainsworth MA, Ytting H, Béliard E, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int.* 2018;38(3):532-41.
11. Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK. Caroli's disease: A premalignant condition? *Am J Surg.* 1 janv 1983;145(1):41-8.
12. Petrick JL, Yang B, Altekruze SF, Dyke ALV, Koshiol J, Graubard BI, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLOS ONE.* 19 oct 2017;12(10):e0186643.
13. Lasagni A, Cadamuro M, Morana G, Fabris L, Strazzabosco M. Fibrocystic liver disease: novel concepts and translational perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr 5;6:26.
14. Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 21; 26(31): 4718-4728.
15. Yamato T, Sasaki M, Hosono M, Sakai J, Ohta H, Watanabe Y, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in congenital hepatic fibrosis: report of an autopsy case. *J Hepatol.* avr 1998;28(4):717-22.
16. Son JH, Kwon SY, Song SW, Yum JH, Ko JM, Ahn MS, et al. A Case of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Polycystic Liver Disease. *Korean J Hepatol.* 14 juin 2016;5(2):156-61.
17. Landais P, Grünfeld JP, Droz D, Drüeke T, Albouze G, Gogusev J, et al. Cholangiocellular carcinoma in polycystic kidney and liver disease. *Arch Intern Med.* nov 1984;144(11):2274-6.
18. Sasaki M, Katayanagi K, Watanabe K, Takasawa K, Nakanuma Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Virchows Arch Int J Pathol.* juill 2002;441(1):98-100.

19. Sastry AV, Abbadessa B, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM. What is the incidence of biliary carcinoma in choledochal cysts, when do they develop, and how should it affect management? *World J Surg.* févr 2015;39(2):487-92.
20. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg.* août 1977;134(2):263-9.
21. Su CH, Lui WY, P'eng FK. Relative prevalence of gallstone diseases in Taiwan. A nationwide cooperative study. *Dig Dis Sci.* mai 1992;37(5):764-8.
22. Kim HJ, Kim JS, Joo MK, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol.* 28 déc 2015;21(48):13418-31.
23. Cai WK, Sima H, Chen BD, Yang GS. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: A case-control study in China. *World J Gastroenterol WJG.* 14 janv 2011;17(2):249-53.
24. Kim JY, Kim MH, Lee TY, Hwang CY, Kim JS, Yun SC, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol.* mai 2008;103(5):1145-51.
25. Liu ZY, Zhou YM, Shi LH, Yin ZF. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a case-control study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HYPD INT.* déc 2011;10(6):626-31.
26. Tougeron D, Fotsing G, Barbu V, Beauchant M. ABCB4/MDR3 gene mutations and cholangiocarcinomas. *J Hepatol.* 1 août 2012;57(2):467-8.
27. Khabou B, Trigui A, Boudawara TS, Keskes L, Kamoun H, Barbu V, et al. A homozygous ABCB4 mutation causing an LPAC syndrome evolves into cholangiocarcinoma. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* août 2019;495:598-605.
28. de Vries E, Mazzetti M, Takkenberg B, Mostafavi N, Bikker H, Marzioni M, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2020;40(12):3042-50.
29. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology.* mars 2005;128(3):620-6.
30. Lee TY, Lee SS, Jung SW, Jeon SH, Yun SC, Oh HC, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* juill 2008;103(7):1716-20.
31. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States: A Population-Based Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 oct 2007;5(10):1221-8.
32. 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.* juill 2012;57(1):69-76.
33. Chang JS, Tsai CR, Chen LT. Medical Risk Factors Associated with Cholangiocarcinoma in Taiwan: A Population-Based Case-Control Study. Wang FS, éditeur. *PLoS ONE.* 22 juill 2013;8(7):e69981.
34. Li H, Hu B, Zhou ZQ, Guan J, Zhang ZY, Zhou GW. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies. *World J Surg Oncol.* 2015 Apr 23;13:161.
35. Cougot D, Neuveut C, Buendia MA. HBV induced carcinogenesis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2005;34 Suppl 1:S75-78.
36. Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *J Lab Clin Med.* févr 2006;147(2):58-66.
37. Battaglia S, Benzoubir N, Nobilet S, Charneau P, Samuel D, Zignego AL, et al. Liver Cancer-Derived Hepatitis C Virus Core Proteins Shift TGF-Beta Responses from Tumor Suppression to Epithelial-Mesenchymal Transition. *PLOS ONE.* 3 févr 2009;4(2):e4355.
38. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H, Shuto T, et al. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. *Hepatogastroenterology.* avr 2002;49(44):326-9.
39. Perumal V, Wang J, Thuluvath P, Choti M, Torbenson M. Hepatitis C and hepatitis B nucleic acids are present in intrahepatic cholangiocarcinomas from the United States. *Hum Pathol.* 1 sept 2006;37(9):1211-6.
40. Matsumoto K, Onoyama T, Kawata S, Takeda Y, Harada K, Ikebuchi Y, et al. Hepatitis B and C Virus Infection is a Risk Factor for the Development of Cholangiocarcinoma. *Intern Med.* 2014;53(7):651-4.
41. Ye XH, Huai JP, Ding J, Chen YP, Sun XC. Smoking, alcohol consumption, and the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 14 déc 2013;19(46):8780-8.
42. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: A case-control study in China. *World J Gastroenterol WJG.* 28 janv 2008;14(4):632-5.
43. Morcos M, Dubois S, Bralet MP, Belghiti J, Degott C, Terris B. Primary liver carcinoma in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. *Am J Clin Pathol.* nov 2001;116(5):738-43.
44. Nkontchou G, Tran Van Nhieu J, Zioll M, Tengher I, Mahmoudi A, Roulot D, et al. Peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma occurring in patients without cirrhosis or chronic bile duct diseases: epidemiology and histopathology of distant nontumoral liver in 57 White patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2013;25(1):94-8.

45. Geierstanger BH, Kagawa TF, Chen SL, Quigley GJ, Ho PS. Base-specific binding of copper(II) to Z-DNA. The 1.3-A single crystal structure of d(m5CGUAm5CG) in the presence of CuCl₂. *J Biol Chem.* 25 oct 1991;266(30):20185-91.
46. Wilkinson ML, Portmann B, Williams R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: possible protective role of copper. *Gut.* août 1983;24(8):767-71.
47. Kamamoto Y, Makiura S, Sugihara S, Hiasa Y, Arai M, Ito N. The Inhibitory Effect of Copper on dl-Ethionine Carcinogenesis in Rats. *Cancer Res.* 1 mai 1973;33(5):1129-35.
48. Li Y, Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Chen J, Xue Q, et al. Establishment of cell clones with different metastatic potential from the metastatic hepatocellular carcinoma cell line MHCC97. *World J Gastroenterol.* 15 oct 2001;7(5):630-6.
49. Ettl M, Eze O, Xu R. Clinical and biological significance of precursor lesions of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Hepatol.* 8 nov 2015;7(25):2563-70.
50. Jain D, Sarode VR, Abdul-Karim FW, Homer R, Robert ME. Evidence for the neoplastic transformation of Von-Meyenburg complexes. *Am J Surg Pathol.* août 2000;24(8):1131-9.
51. Song JS, Lee YJ, Kim KW, Huh J, Jang SJ, Yu E. Cholangiocarcinoma arising in von Meyenburg complexes: report of four cases. *Pathol Int.* août 2008;58(8):503-12.
52. Kim HK, Jin SY. Cholangiocarcinoma arising in von Meyenburg complexes. *Korean J Hepatol.* juin 2011;17(2):161-4.
53. Nakanuma Y, Sato Y, Ojima H, Kanai Y, Aishima S, Yamamoto M, et al. Clinicopathological characterization of so-called "cholangiocarcinoma with intraductal papillary growth" with respect to "intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)". *Int J Clin Exp Pathol.* 15 mai 2014;7(6):3112-22.
54. Brandi G, Di Girolamo S, Farioli A, de Rosa F, Curti S, Pinna AD, et al. Asbestos: a hidden player behind the cholangiocarcinoma increase? Findings from a case-control analysis. *Cancer Causes Control CCC.* mai 2013;24(5):911-8.
55. Farioli A, Straif K, Brandi G, Curti S, Kjaerheim K, Martinsen JI, et al. Occupational exposure to asbestos and risk of cholangiocarcinoma: a population-based case-control study in four Nordic countries. *Occup Environ Med.* mars 2018;75(3):191-8.
56. Zhang W, Jiang R, Hou J, Sun B. Clinicopathological features and prognostic factors of young patients with surgically treated liver cancer. *Medicine (Baltimore).* mars 2015;94(12):e684.
57. Ariake K, Unno M, Yoshida H, Kubo S, Horiguchi A, Yamaue H, et al. Risk factors and characteristics of young patients with the biliary tract carcinoma: results of a project study for biliary surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* sept 2020;27(9):571-80.
58. Tasneem AA, Luck NH. Digestive tract neoplasms in young individuals: Demographics, staging and risk factors. *Cancer Rep.* 2021;4(2):e1319.
59. Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, et al. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2014;21(7):479-88.
60. Kumagai S, Sobue T, Makiuchi T, Kubo S, Uehara S, Hayashi T, et al. Relationship between cumulative exposure to 1,2-dichloropropane and incidence risk of cholangiocarcinoma among offset printing workers. *Occup Environ Med.* août 2016;73(8):545-52.
61. Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, et al. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol.* 1 août 2014;15(9):924-5.
62. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, Lam M, Morris JS, Raghav KPS, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer.* 15 juin 2019;125(12):2002-10.
63. 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.* 2019;9:1439.
64. Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E, et al. Risks of Primary Extracolonic Cancers Following Colorectal Cancer in Lynch Syndrome. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 19 sept 2012;104(18):1363-72.
65. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 8 juin 2011;305(22):2304-10.
66. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 15 juill 2008;123(2):444-9.
67. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 12 avr 1999;81(2):214-8.
68. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* févr 2009;75(2):141-9.
69. Lin J, Shi J, Guo H, Yang X, Jiang Y, Long J, et al. Alterations in DNA Damage Repair Genes in Primary Liver Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 août 2019;25(15):4701-11.

70. Silva VW, Askan G, Daniel TD, Lowery M, Klimstra DS, Abou-Alfa GK, Shia J. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency. *Chin Clin Oncol*. 2016 Oct;5(5):62.
71. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 11 avr 2019;380(15):1450-62.
72. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Lööf L, Ryden BO, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. avr 1999;30(4):669-73.
73. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. août 2019;68(8):1356-78.
74. Lee Y, Yoo IR, Boo SH, Kim H, Park HL, Hyun O J. The Role of F-18 FDG PET/CT in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*. mars 2017;51(1):69-78.

Chapitre 2 : Diagnostic et bilan pré-thérapeutique



Membres du groupe de travail : C. Guettier (Paris), J. Jacques (Limoges), B. Lebail (Bordeaux), M. Lewin (Villejuif), M. Ronot (Clichy)

I. Diagnostic et bilan pré-thérapeutique du **cholangiome intra-hépatique**

ARGUMENTAIRE

Radiologie

L'imagerie des CCAi et CCAp repose sur une approche multimodale pour le diagnostic et la planification du traitement. Les techniques d'imagerie comprennent le scanner multiphasique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec la cholangio-IRM et la tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG) (1).

Le scanner multiphasique hépatique (sans injection, phases artérielle, portale et tardive) est la méthode d'imagerie standard pour le diagnostic positif avec une précision diagnostique pour le CCAi de 70%, une sensibilité de 78% et une spécificité de 80% (2). Sa précision diagnostique pour la détection des métastases ganglionnaires a été évaluée à 77% (3).

L'IRM hépatique avec injection dynamique de gadolinium augmente la spécificité. Pour une tumeur inférieure à 5 mm, l'IRM a une sensibilité de 77% et une spécificité de 96% pour le diagnostic de CCAi (3). Elle est particulièrement utile dans les formes atypiques de CCAi. La présence d'un réhaussement en couronne (LI-RADS M) au temps artériel a une sensibilité et une spécificité diagnostiques de 80% et 99% respectivement. Un aspect en cible de la lésion sur les séquences de diffusion a une sensibilité et une spécificité diagnostiques de 80% et 99%. L'utilisation

des produits de contraste hépato-spécifiques améliore la sensibilité diagnostique qui atteint 94% chez les patients cirrhotiques en utilisant l'acide gadoxétique et permet une meilleure détection des lésions secondaires hépatiques (3).

La place de la TEP-FDG pour le bilan d'extension ganglionnaire et à distance reste à évaluer. Les méta-analyses montrent pour le diagnostic des métastases ganglionnaires une sensibilité limitée de 52% et une spécificité de 91% de la technique (4). Elle permettrait cependant de mieux diagnostiquer des métastases à distance que le scanner (88% versus 79%) (3,5).

Histologie

Le diagnostic différentiel des CCAi se pose schématiquement de façon différente sur foie sain et sur hépatopathie chronique évoluée.

Sur un foie sain, ce qui représente la situation la plus fréquente, le principal diagnostic différentiel est la localisation métastatique d'un adénocarcinome d'autre origine. Le phénotype « simplifié » des CCAi est CK7+ CK20-. La CK19 s'est faussement imposée comme un marqueur des CCAi ; c'est en fait une cytokératine très ubiquitaire, exprimée par toutes les métastases d'adénocarcinome (colique, gastrique, pancréatique, pulmonaire, mammaire). Le marquage pour la CK19 est essentiellement utile pour le diagnostic différentiel CCAi versus CHC.

Les localisations d'adénocarcinome colique sont en règle aisément identifiables sur la morphologie standard et sur leur immunophénotype CK7- CK20+ CDX2+ SATB2+ pour la majorité des tumeurs. Les tumeurs rectales et les cancers coliques à un stade évolué peuvent être CK7+ CK20+ et les tumeurs MSI high CK7- CK20- (6,7). L'expression de SATB2 dans le CCA est rare voire exceptionnelle et serait restreinte aux CCAe (8); en outre SATB2 est plus spécifique d'une origine colo-rectale que CDX2, parfois exprimé dans les cancers gastriques ou pancréatiques.

Le diagnostic différentiel avec la localisation métastatique d'un adénocarcinome d'origine pancréatique, gastrique ou biliaire extra-hépatique est extrêmement difficile, nécessitant la conjonction de plusieurs marqueurs immunohistochimiques. Récemment, plusieurs études reposant sur l'analyse bio-informatique de multiples marqueurs ont identifié les anticorps les plus discriminants et proposé des panels d'anticorps les plus à même de trancher ces diagnostics différentiels.

Dans l'étude de Fernandez-Moro et al (9) portant sur 409 prélèvements biopsiques ou chirurgicaux de tumeurs du système pancréatico-biliaire (il s'agit de prélèvements de tumeurs primitives et non de localisations hépatiques), le panel d'anticorps: CK19, CK20, MUC2, MUC5AC, CA.19.9, mCEA, CA125, SMAD4 permet de différencier sur pièces opératoires mais aussi sur biopsies guidées avec des aires sous la courbe > 0,95 les CCAi, les CHC, les adénocarcinomes pancréaticobiliaires extra-hépatiques et les adénocarcinomes ampullaires de type intestinal dont les profils immunohistochimiques sont exposés dans la table 1.

Les principaux nouveaux marqueurs identifiés sont : la CRP, la N-cadhérine, la CK17, la S100P, pVHL, MUC5AC, la mpsine, l'annexine A1, l'annexine A10 (10,11). Hormis les deux premiers, les anticorps correspondants ne sont pas couramment utilisés en France, même dans des services spécialisés.

La CRP, déjà utile en pathologie hépatique pour le diagnostic des adénomes hépatocellulaires inflammatoires, apparaît comme un marqueur prometteur pour différencier les CCAi des métastases hépatiques d'adénocarcinomes pancréatique et gastrique ; ses performances sont meilleures que celles de la N-cadhérine avec une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic de CCAi de 93% et 88% sur pièce opératoire versus 80% et 88% pour la N-cadhérine (10). Il est à noter que ces résultats ne sont pas toujours détaillés en fonction du sous-type

histologique du CCAi (grands canaux ou petits canaux, la CRP étant classiquement exprimée par les CCAi de type « petits canaux ») ni confirmés sur des prélèvements biopsiques. Par ailleurs, l'expression de la CRP serait associée à un meilleur pronostic.

L'intérêt des autres marqueurs : la CK7, la CK17, la vimentine, la mupsine et plus récemment l'annexin A1 et l'annexin A10 a été souligné dans la littérature. Le panel ANXA1, ANXA10, CK17 associe 3 marqueurs exprimés par les adénocarcinomes pancréatiques ; la positivité de 2 de ces marqueurs permet le diagnostic de métastase d'un adénocarcinome pancréatique versus un CCAi avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 85% (11). L'anticorps le plus discriminant des trois est l'ANXA10. Ces différents marqueurs semblent intéressants même si leurs performances restent encore à valider sur des biopsies guidées de tumeur hépatique c'est-à-dire en situation de pratique clinique.

En pratique courante, ces marqueurs additionnels restent encore peu utilisés et le phénotype CK7+ CK20- CRP+/- associé à la négativité des facteurs de transcription CDX2 (origine intestinale ou gastrique), TTF1 (origine pulmonaire) et GATA3 (origine mammaire) sont en faveur du diagnostic de CCA.

Ces marqueurs du panel de première intention ne sont pas infaillibles et manquent à la fois de sensibilité et de spécificité. Ainsi, les carcinomes mammaires triple- négatifs n'expriment GATA 3 que dans 30% des cas (12). A l'inverse, GATA3 peut être exprimé par les CCAi : 3% et 9% selon Clark (13) et Miettinen (14) respectivement. Le signal serait néanmoins plus faible et moins étendu dans les CCAi que dans les métastases. De même, environ 28% des adénocarcinomes pulmonaires sont négatifs pour TTF1 (15). Dans les situations complexes (antécédent de cancer du sein ou du poumon, tumeur disséminée à plusieurs organes), il peut être prudent de compléter le panel de base avec d'autres marqueurs plus spécifiques mais parfois moins sensibles : napsine A (poumon), GCFDP15, mammaglobine et récepteurs hormonaux (sein). Si la multiplication des marqueurs peut s'avérer utile pour le diagnostic, il ne faut pas oublier de préserver l'échantillon tissulaire afin de permettre la réalisation ultérieure d'une analyse moléculaire à visée théranostique.

En parallèle, il a été récemment suggéré que l'hybridation in situ des ARNm de l'albumine pouvait être un excellent test pour différencier une métastase (négative) d'un CCAi (positif dans plus de 80% des cas), grâce à l'utilisation d'une technique d'hybridation in situ récente et très sensible, applicable sur les coupes tissulaires fixées (branch chain DNA platform). La spécificité obtenue dans 3 grandes séries (jusqu'à 445 métastases) était de 99 % ou 100% sur microarrays tissulaires ou sur coupes complètes (16, 17, 18, 19), mais une autre étude récente, sur coupes entières portant sur 139 métastases, a retrouvé 7% de métastases positives, dont des tumeurs d'origine pulmonaire, oeso-gastrique et mammaire (20). Ce type d'analyse, bien qu'automatisable, peu onéreuse et potentiellement utile, n'est actuellement pas développé en France et nécessite un bon encadrement technique. Contrairement à l'immunohistochimie, cet acte ne figure pas à la nomenclature des actes remboursables ou innovants.

Les indications d'une endoscopie digestive haute pour éliminer un cancer primitif gastrique, et d'une échoendoscopie à la recherche d'une lésion primitive pancréatique sont à discuter au cas par cas en RCP.

En cas de suspicion d'hépatopathie chronique, la réalisation d'une biopsie en foie non tumoral est indispensable car la mise en évidence d'une fibrose évoluée ou d'une cirrhose oriente différemment les hypothèses diagnostiques. Dans ce contexte, la distinction sur biopsie guidée entre un CCAi et un CHC, en particulier dans un sous-type squirreux, souvent positif pour CK7 et/ou CK19, peut être difficile sur la base de la morphologie standard et nécessite de recourir à l'utilisation de marqueurs hépatocellulaires : HepPar1, Glypican3, Arginase 1, Alpha-fetoprotéine et de marqueurs canaliculaires : ACE p, CD10 ou BSEP. Sur pièce opératoire, un échantillonnage suffisant des tumeurs est nécessaire pour identifier les deux contingents d'un éventuel hépatocholangiocarcinome (21).

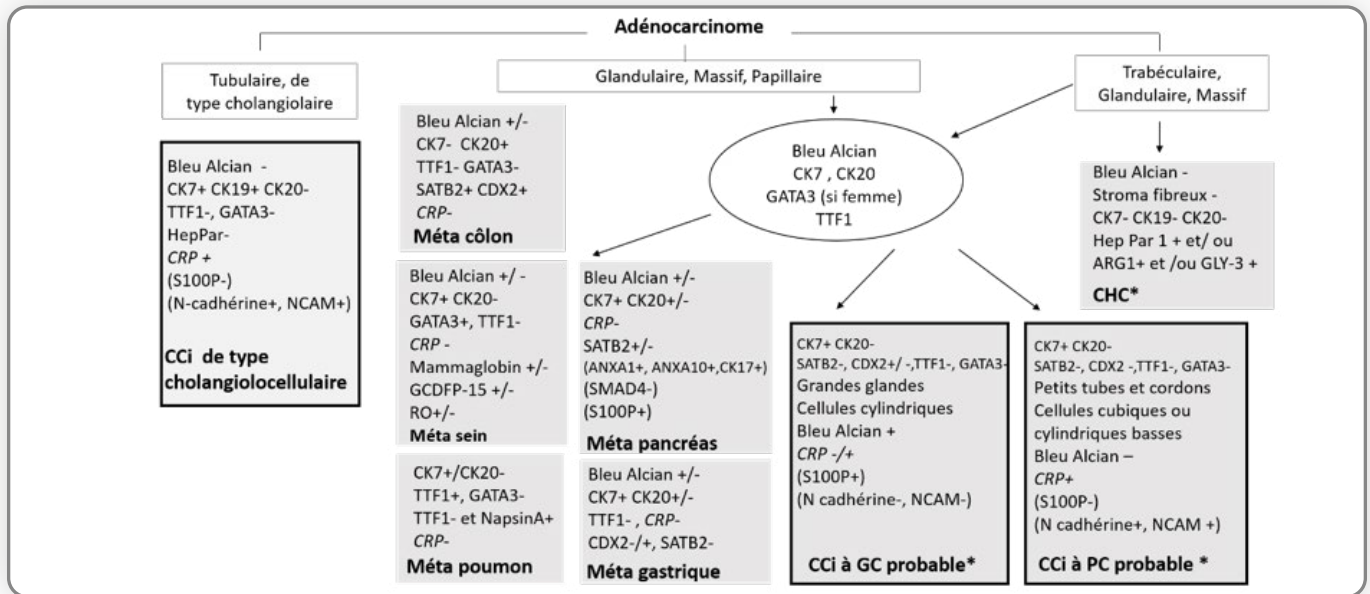
Un autre diagnostic différentiel possible pour les CCA de type petits canaux et les carcinomes cholangiocellulaires est celui des lésions biliaires bénignes comme les adénomes biliaires et les réactions ductulaires adénome-like que l'on peut observer sur foie cirrhotique. La question des adénomes biliaires reste assez théorique car ce sont en règle de petites lésions très rarement biopsiées (22). Certains foyers nodulaires de réaction ductulaire sur cirrhose peuvent poser réellement question sur les pièces opératoires avec des CCA de petite taille. Une lésion mal limitée, la présence de cellules infiltrantes isolées, de nucléoles dans les noyaux et un rapport nucléocytoplasmique élevé sont des signes en faveur de la malignité. Plusieurs marqueurs ont été identifiés (Serpine1, STIP1, 14-3-3 Sigma) mais l'élément le plus discriminant et facilement réalisable en faveur d'une lésion bénigne est un index de prolifération évalué par le Ki67 inférieur à 10% avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 100% (23, 24). La négativité du marquage de la P16 serait un autre argument en faveur de la malignité, car les adénomes seraient toujours positifs (25).

Enfin, l'hémangioendothéliome épithélioïde est un sarcome vasculaire très rare du foie, de présentation multinodulaire trompeuse, dont la morphologie peut être très voisine de celle d'un CCAi. L'immunohistochimie (CD31+, CD34+, ERG+) et la biologie moléculaire redresseront le diagnostic.

Table 1

Table 1. Proposal of diagnostic immunohistochemical panel for the classification of the immunohistochemical tumor types.

	Extrahepatic pancreatobiliary	Intestinal	Intrahepatic cholangiocarcinoma	Hepatocellular carcinoma
CK19	+	+	+	-
CK20	-/+	+/-	-	-
MUC2	-	+/-	-	-
MUC5AC	+/-	-/+	-	-
CA19-9	+	+	+/-	-
mCEA	+/-	+	-	-
CA125	+/-	-/+	-	-
SMAD4	-/+	+	+	+



Principaux diagnostics différentiels d'un adénocarcinome sur biopsie hépatique, avec profils classiques

Un panel technique de débrouillage simple est proposé dans le cercle. Si besoin, il sera complété par d'autres marquages choisis selon les résultats précédents et la clinique, en veillant à ne pas épuiser le prélèvement, car une analyse moléculaire doit rester possible. Les nouveaux marqueurs d'intérêt et/ou spécialisés sont indiqués entre parenthèses ; parmi eux, la CRP semble particulièrement intéressante.

* Des profils inhabituels sont possibles, en particulier sur biopsie, comme : CK7- (<5%) ou CK19- (<10%), GATA3+ (5-10%), Hepar +/GLY-3+ (<10%) voire AFP + pour le CCI et CK7+, CK19+ (5-20%), CK20 (<5%), HepPar1- ou GLY-3 pour le CHC, en fonction de la différenciation et du sous- type de CHC.

CCAi : cholangiocarcinome intrahépatique, GC : grands canaux, PC : petits canaux, Méta : métastase, CHC : carcinome hépatocellulaire.



RECOMMANDATIONS

Quels bilans diagnostique et pré-thérapeutique réaliser du cholangiocarcinome intra-hépatique ?

Il est recommandé de faire un scanner multiphasique thoraco-abdomino-pelvien en première intention pour le bilan pré-thérapeutique du CCAi **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

En l'absence de métastase extra-hépatique, il est recommandé de réaliser une IRM hépatique pour le bilan pré-thérapeutique du CCAi **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de faire une ponction biopsie hépatique de la tumeur et du foie non tumoral pour confirmer le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

La réalisation systématique d'un PET scan au FDG dans le bilan d'extension ne peut être recommandée **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Après la biopsie, en cas de doute diagnostique avec une métastase hépatique d'un adénocarcinome, il est recommandé de poursuivre les explorations à la recherche d'un primitif, orientées par l'immunohistochimie (Endoscopies digestives, TEP au FDG) **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Comment faire le diagnostic différentiel du cholangiocarcinome intra-hépatique ?

En cas de lésion suspecte de malignité sur foie non cirrhotique, il est recommandé d'effectuer une biopsie en première intention pour guider les investigations complémentaires **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé d'utiliser en première intention le panel immunohistochimique suivant pour le diagnostic différentiel entre un CCAi et une métastase d'un adénocarcinome d'autre origine : CK7, CK20, CDX2/SATB2, TTF1, et GATA3 chez une femme **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est probablement recommandé d'utiliser l'anticorps anti-CRP pour le diagnostic différentiel entre un CCA et une métastase d'un cancer primitif extra-hépatique en deuxième intention **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Il est probablement recommandé de réaliser systématiquement une biopsie concomitante en foie non tumoral, à distance de la lésion, en particulier si un projet chirurgical est envisagé **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

II. Diagnostic et bilan pré-thérapeutique du **cholangiome péri-hilaire**

ARGUMENTAIRE

Radiologie

Le scanner multiphasique hépatique avec reconstruction MPR (multiple plan reconstruction) et MIP (maximum intensity projection), réalisé avant mise en place de prothèse biliaire est la méthode d'imagerie standard pour le bilan d'extension locale. Le scanner détecte la lésion et évalue l'atteinte vasculaire avec : 1) pour l'envahissement portal une sensibilité de 89% et une spécificité de 92%; et 2) pour l'atteinte artérielle une sensibilité de 84% et une spécificité de 93% (26). La précision diagnostique pour l'extension biliaire est de 86% (26). L'extension biliaire longitudinale est sous-estimée, mais après pose de prothèse biliaire, elle est au contraire surestimée. Au total, l'évaluation de la précision diagnostique du scanner pour la résecabilité est estimée entre 60 et 87% avec une valeur prédictive négative comprise entre 85 et 100% (2). Le scanner reste également l'examen de référence pour le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique avec une sensibilité pour l'atteinte ganglionnaire estimée à 54% (27). Le scanner permet également de réaliser les volumétries hépatiques avant hépatectomie majeure.

L'IRM doit associer une cholango-IRM et une IRM hépatique avec injection de gadolinium. La cholango-IRM réalisée avant la mise en place de la prothèse biliaire permet une meilleure précision de l'extension biliaire que le scanner avec une précision diagnostique de détection estimée entre 81% et 96%, même si la cholango-IRM sous-estime aussi l'atteinte biliaire longitudinale (2). Elle oriente vers un diagnostic de malignité en cas de sténose indéterminée avec une sensibilité et une spécificité de 100% et de 87% (28). L'IRM hépatique est inférieure au scanner pour la précision de l'atteinte vasculaire qui est estimée autour de 67-73% (27). Elle permet cependant de mieux rechercher des métastases hépatiques.

La place de la TEP-FDG reste à définir. Sa sensibilité et sa spécificité pour la détection du CCAp sont de 69% et 67% respectivement en sachant que sa spécificité est moindre en cas de CSP, de prothèse biliaire ou de maladie granulomateuse (27). Sa sensibilité pour l'atteinte ganglionnaire est limitée et estimée entre 13 et 38%. Elle est inférieure à celle du scanner pour l'extension ganglionnaire.

Endoscopie

Si la TDM et l'IRM sont des examens incontournables et doivent être systématiques dans la prise en charge initiale des CCA, ces deux examens peuvent être mis en défaut sur le caractère malin d'un ganglion régional : en effet, la précision diagnostique varie de 24 % à 84% pour la TDM et est estimée à 66% pour l'IRM. L'échoendoscopie (EE) est une méthode peu invasive pour identifier ces ganglions et éventuellement réaliser une ponction.

Plusieurs études démontrent l'utilité de l'EE pour l'identification de ganglions locorégionaux ou métastatiques. Dès 2004, une étude multicentrique européenne montrait que l'écho-endoscopie changeait la prise en charge chirurgicale prévue selon les données de l'imagerie en coupes chez un patient sur deux avec suspicion de CCAp opérable (29). L'EE était capable dans une étude américaine d'identifier des ganglions lymphatiques envahis excluant la possibilité d'une transplantation chez 17 % des patients (30). Cependant il n'existait pas de critères échographiques avant ponction pour déterminer leur caractère bénin tels que la forme ou l'échogénicité mixte avec une bordure hypoéchogène. Seule la ponction permettait de conclure (30).

Une deuxième étude de la même équipe a montré que seule une minorité de patients présentant un CCA potentiellement opérable ont eu une EE (61/150). L'analyse multivariée confirmait que l'absence d'atteinte ganglionnaire était associée à une meilleure survie globale (HR 1,89, P = 0,011) (31).

Récemment, une étude a permis de confirmer que l'EE était capable d'identifier les ganglions lymphatiques régionaux chez plus de patients par rapport à l'imagerie de coupe (86% vs 47% des patients) P <0,001) sans prédire leur caractère pathologique cependant, ce qui justifie une confirmation histologique. L'identification d'au moins un ganglion malin par EE était associée à une médiane de survie inférieure (353 vs 1050 jours ; P <0,001) et un risque accru de décès (HR = 4,1; P <0,001). Cette donnée récente est en faveur d'une EE systématique chez les patients atteints de CCA pour identifier des ganglions et les ponctionner compte tenu de l'impact sur le pronostic et les implications thérapeutiques évitant des protocoles néoadjuvants et des gestes chirurgicaux lourds (32).

Le rôle de l'imagerie dans les CCAp est de caractériser les lésions et de déterminer leur résecabilité. Si la cholangio-pancréatographie par résonance magnétique est devenue la technique de référence, la cholangiographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE) était le gold-standard pendant des années. Elle permet d'obtenir avec une grande précision la représentation de diverses anomalies des canaux biliaires. La CPRE a une précision élevée dans la classification et le diagnostic des CCAp avec une sensibilité de 87 %. La CPRE et l'opacification avec drain percutané combinées ont une sensibilité de 84 % et une spécificité de 97 % (33). Du fait de son caractère invasif, elle ne doit plus être réalisée à but seulement diagnostique mais s'intégrer dans une démarche d'obtention de preuve histologique et/ou de drainage préopératoire.

La cholangioscopie endoscopique permet une visualisation directe des parois biliaires. Deux modalités sont disponibles en France : soit à l'aide d'un nasogastroscope, soit de plus en plus fréquemment à l'aide d'un cholangioscope dédié (Système Spy-Glass, marque BOSTON). Le système Spy-Glass a récemment été largement amélioré que ce soit sa technicité ou sa qualité d'images et les résultats décrits dans ce sous-chapitre ne reprennent que des études réalisées avec ce nouveau système. De plus, cette technique permet la réalisation de biopsies ciblées (cf infra). Plusieurs études ont confirmé que cette cholangioscopie peut s'avérer utile pour l'évaluation préopératoire d'extension longitudinale des CCA distaux et hilaires.

Une étude multicentrique rétrospective internationale récente (34) a montré que la cartographie par cholangioscopie digitale changeait la prise en charge chirurgicale initialement prévue dans 30 % des cas en permettant soit une chirurgie moins lourde dans 5 % des cas soit en la contre-indiquant dans 30 % des cas. Une autre étude portugaise récente (35) montrait que la cartographie par cholangioscopie digitale changeait la classification anatomique des CCAp selon Klastkin dans 42 % des cas et modifiait la thérapeutique dans 21 % des cas.

Par conséquent, la cholangioscopie digitale peut aider les chirurgiens pour décider de la résecabilité chirurgicale et sélectionner les procédures avec un impact sur le pronostic global du patient (36).

Histologie

Ponction sous-échoendoscopie :

L'EE avec cytoponction est un examen de choix pour les maladies bilio-pancréatiques distales mais aussi proximales. Les résultats dans cette indication en font une des procédures de choix avec une sensibilité dépassant les 70% dans la plupart des études (37, 38, 39). De nombreuses études ont comparé les prélèvements sous écho-endoscopies aux prélèvements sous CPRE en cas d'obstacle biliaire et ont montré une performance

supérieure de l'écho-endoscopie (40)(41). Cependant la plupart des études mélangeaient des CCAp et des obstructions distales (CCA distaux et adénocarcinome de la tête du pancréas). En cas d'atteinte péri-hilaire, la performance de l'EE est meilleure en cas de formes à développement extra pariétal. L'EE permet également la ponction de ganglions suspects (30) ou de métastases du foie gauche de petites tailles non visibles sur les examens en coupes traditionnels.

Comme pour l'ensemble des prélèvements cytologiques réalisés par voie endoscopique, la valeur prédictive est faible et une première série de prélèvements négatifs ne doit pas exclure le diagnostic de CCA.

Brossage et biopsies à la pince par CPRE :

Le brossage ou la biopsie standard par voie trans-papillaire lors d'une CPRE sont recommandés en cas de suspicion de CCAp en particulier lorsqu'il existe une indication de drainage biliaire. Leurs sensibilités respectives sont faibles oscillant entre 30 et 50% selon les études avec par contre une excellente spécificité proche de 100% (42, 43, 44). La combinaison des 2 méthodes lors d'un cathétérisme rétrograde est indispensable car elle permet d'améliorer la sensibilité jusqu'à 60%.

Une méta-analyse récente montrait des performances similaires de ces deux techniques (Se 45% pour le brossage vs 48% pour la biopsie), qui augmentait à 59% lorsqu'elles étaient combinées (45).

D'un point de vue technique, 5 passages au minimum sont nécessaires avec la brosse. Concernant le nombre optimal de prélèvements à la pince, une étude rétrospective a suggéré que 3 prélèvements au minimum permettaient de diminuer significativement le nombre de faux négatifs (46).

Concernant le type de pinces (filoguidés, à larges mors) ou de brosses, aucune donnée comparative de qualité ne permet à l'heure actuelle de recommander un type de matériel par rapport à un autre.

Prélèvements lors de cholangioscopie :

La cholangioscopie permet une visualisation directe de l'épithélium biliaire et des biopsies ciblées de la sténose. Elle peut être réalisée en France à l'aide d'un nasogastroscope, ou plus fréquemment d'un cholangioscope dédié (Système SPY-Glass).

Une méta-analyse récente de 11 études n'utilisant que le système SPY-DS rapporte une sensibilité de 74% et une spécificité de 98% pour les biopsies ciblées sous cholangioscopie de sténose biliaire suspecte (47).

Une étude randomisée récente n'incluant que des sténoses biliaires suspectes sus pancréatiques avec une majorité de sténoses péri-hilaires a montré une meilleure précision diagnostique des prélèvements obtenus sous cholangioscopie (77% vs 59% pour le brossage) (48). Cette étude ne comportait cependant pas d'analyse médico-économique et le groupe témoin ne comportait qu'un brossage sans biopsie standard endobiliaire associée.

La cholangioscopie digitale possède également de bons résultats en termes d'impression visuelle pour le diagnostic de malignité en cas de sténose biliaire indéterminée avec une Sensibilité supérieure à 80 % dans la plupart des études publiées (49, 50, 35). Cependant ces résultats d'impression visuelle chutent en cas de réalisation après un premier drainage biliaire en raison des altérations muqueuses en lien avec les prothèses.

Dans quelles indications utiliser ces différentes méthodes de prélèvement (cf Algorithme) ?

Le choix de la méthode de prélèvement va dépendre du contexte clinique et des possibilités thérapeutiques en cas de suspicion de CCAp.

Tumeur potentiellement opérable :

En cas de malade opérable, l'EE doit être systématique car elle peut modifier la décision chirurgicale en cas de présence d'adénopathies métastatiques (30), de métastases du foie gauche non vues, ou d'atteinte vasculaire non identifiée sur les imageries en coupe. La ponction sous EE en cas de tumeur opérable est discutée en raison du risque théorique d'essaimage lors de la ponction. Si ce risque a été prouvé en cas de ponction transpariétale, les données sont peu nombreuses et plutôt rassurantes dans le cas de la ponction sous EE. Certains auteurs préfèrent toutefois appliquer le principe de précaution (recommandations américaines ou asiatiques) en interdisant la ponction sous EE vu l'impact potentiellement péjoratif (annulation d'une chirurgie à potentiel curatif ou de transplantation hépatique) en cas d'essaimage. Les dernières recommandations italiennes (51) sont en faveur de l'utilisation de la ponction sous EE y compris en cas de patient avec potentiel curatif.

Les prélèvements réalisés en CPRE ne seront indiqués en pré-opératoires qu'en cas d'indication de drainage préopératoire validée en RCP avec présence d'un chirurgien spécialisé en chirurgie hépatobiliaire. La preuve anatomopathologique n'est pas obligatoire avant une chirurgie mais est souhaitable dès qu'elle est possible (notamment en cas d'indication de drainage biliaire préopératoire).

La place de la cholangioscopie préopératoire n'est pas encore définie. Elle n'est pas indiquée à titre systématique à l'heure actuelle. Une étude multicentrique nord-américaine récente (34) a toutefois montré une annulation de la chirurgie dans 25% de cas de sténose biliaire suspecte avec indication chirurgicale retenue et ayant bénéficié d'une cholangioscopie préopératoire: dans 13% des cas en raison de la bénignité de la sténose évoquée par la cholangioscopie et dans 12% des cas en raison de l'extension intracanalair supérieure à celle évaluée par les imageries en coupes.

Tumeur non opérable :

L'EE avec ponction sera la technique de choix de première intention en l'absence d'indication à un drainage biliaire.

En cas d'indication à un drainage biliaire, la combinaison d'un brossage et de prélèvements à la pince seront nécessaires vu l'augmentation significative des performances lors de la combinaison de ces deux procédés. Dans les centres bénéficiant d'un accès facile à l'EE avec ponction, celle-là devra être couplée également dans le même temps anesthésique que la CPRE permettant là encore une amélioration des performances diagnostiques de la CPRE avec prélèvements endobiliaires.

Les performances de l'EE sont supérieures en cas de présence d'adénopathies ponctionnables ou de lésions sous forme de masse développée à la partie externe de la paroi biliaire.

Il n'existe pas assez de données pour justifier l'utilisation de la cholangioscopie en première intention en cas de suspicion de CCAp non résecable. Elle pourra être proposée après le premier bilan suscité, s'il revient négatif.

Prise en charge technique des différents types de prélèvements :

L'analyse cytologique de la bile obtenue par aspiration n'a de valeur que si le prélèvement est effectué en regard de la sténose et non en aval. Elle n'est plus en vigueur que dans de rares centres en France en raison de sa faible sensibilité. Néanmoins, la société Japonaise de Cytologie clinique (52) a récemment proposé pour les prélèvements de bile un système de score cytologique (<7= bénin, >7= malin) basé sur les critères nucléaires, les rapports des noyaux entre eux et la forme des amas cellulaires permettant d'obtenir une sensibilité de 87% et une spécificité de 98%. Les prélèvements cytologiques et histologiques obtenus par brossage biliaire, biopsies à la pince au cours d'une CPRE, biopsies sous cholangioscopie, cytoponctions sous écho-endoscopie sont des

prélèvements d'interprétation difficile en raison de la faible abondance du matériel soumis à analyse et des remaniements réactionnels de l'épithélium biliaire en contexte inflammatoire ; leur interprétation nécessite une expertise anatomocytologique spécifique. Les brossages biliaires sont actuellement traités au mieux par les méthodes de cytologie en milieu liquide type ThinPrep (Hologic) ou PrepStain (BD SurePath™) qui permettent d'augmenter la sensibilité diagnostique en diminuant le nombre de prélèvements inadéquats (Sheehan 2007). Dans la technique HOLOGIC, la brosse est agitée dans 30 mL d'un milieu hémolytique et fibrinolytique, le Cytolyt® pour mettre les cellules en suspension. Les cellules sont ensuite fixées dans le PreservCyt puis homogénéisées, filtrées et concentrées sous vide sur une membrane. A partir de cette membrane, les cellules sont projetées par pression positive sur une lame dans un automate. Les préparations cytologiques en couche mince sont d'abord fixées dans l'éthanol 95° pendant 15 minutes. Une lame est colorée par la méthode de Papanicolaou. Le reliquat dans le flacon est conservé à + 4 °C, permettant d'éventuelles techniques moléculaires. Cette technique a reçu l'agrément de la FDA en 1996.

Avec la technique BD Surepath, la concentration cellulaire fait appel à un processus exclusif d'enrichissement cellulaire par décantation, en deux temps, dans une chambre de sédimentation: mise en suspension des cellules, centrifugation avec gradient de densité : 200 g pendant 2 minutes et 800 g pendant 10 minutes avec décantation (permettant l'élimination des cellules inflammatoires et d'une grande partie des débris parasites (sang, mucus, ...) pour mieux visualiser les cellules nécessaires au diagnostic). Cette technique a reçu l'agrément de la FDA en 1998.

La sensibilité du brossage biliaire est médiocre comme mentionné ci-dessus car la cellularité est faible : la tumeur peut être ulcérée ou avec un envahissement exclusivement sous-muqueux alors que la muqueuse biliaire est saine ou elle peut être très fibreuse et donc peu cellulaire.

Les biopsies endobiliaires obtenues au cours d'une CPRE (idéalement 3 fragments biopsiques) ou sous cholangioscopie (idéalement 6 fragments biopsiques) peuvent être fixées en formol tamponné et incluses en paraffine de manière standard. Elles doivent faire l'objet d'au moins 3 niveaux de coupe colorées par HES.

Néanmoins, la technique du cell-block ou cytobloc est adaptée à ce type d'échantillons millimétriques et fragmentés. Une étude a montré que même avec des prélèvements à la pince fluoro-guidée, la taille des biopsies était en moyenne de 1.1mm. La position tangentielle de la pince dans la voie biliaire explique en partie la petite taille des biopsies. En outre, les phénomènes d'écrasement ou "crush" artefacts peuvent gêner la lecture des biopsies.

La technique cell-block est utilisée depuis longtemps dans la prise en charge des microbiopsies sous écho-endoscopie digestive (cf infra).

Pour les échantillons biopsiques endobiliaires, il est probablement recommandé de pratiquer de façon systématique cette inclusion en cell-block afin d'éviter toute perte de matériel. Les fragments biopsiques sont de préférence recueillis dans un tube conique qui peut passer directement en centrifugeuse et fixés en formol tamponné (il est conseillé d'éviter l'AFA car l'acide acétique dans le fixateur est délétère pour les techniques de biologie moléculaire). Après centrifugation à 1000 tours/mn, le culot cellulaire est post-fixé en alcool et enrobé dans un gel (kit Cytoblock® de Shandon, ou Histogel) puis mis en cassette MESH avant l'imprégnation et l'inclusion en paraffine.

Une publication rapporte l'intérêt d'appliquer la méthode ROSE (Rapid On Site Evaluation) aux biopsies sous cholangioscopie des sténoses biliaires de nature indéterminée alors que son application est seulement bien connue pour les ponctions sous écho-endoscopie digestive (53). Cette méthode consiste à effectuer un « frottis » sur lame à partir d'un fragment biopsique ; un pathologiste présent sur site examine extemporanément la

préparation cytologique après coloration par le Diff Quick. Les résultats de l'étude qui porte sur 31 sténoses biliaires de cause indéterminée montre une sensibilité de 100% et une spécificité de 88,9% pour le diagnostic de malignité. Cette méthode a l'intérêt de fournir un diagnostic immédiat et de permettre une adaptation en temps réel de la stratégie diagnostique. Cependant il s'agit d'une étude rétrospective, ne portant que sur 31 cas et ne comportant pas d'évaluation de l'impact médico-économique.

Les cytoponctions guidées sous EE fournissent un matériel cytologique qui peut faire l'objet d'une technique monocouche ThinPrep pour laquelle le matériel prélevé est éjecté dans une solution contenant du Cytolyt®. L'évaluation immédiate sur site par le pathologiste est réalisée à partir des lames d'étalement colorées par le May-Grunwald-Giemsa ; celle-ci est rarement possible et n'est pas nécessaire pour un opérateur expérimenté. Tous les microfragments biopsiques visibles à l'œil nu doivent être récupérés soit à partir des lames d'étalement avec une aiguille soit à partir de la seringue ou de la solution de Cytolyt et techniques par la méthode du cytobloc (cf supra) permettant l'obtention de plusieurs coupes tissulaires pour les colorations spéciales et l'immunohistochimie (54). Les cytoblocs doivent faire l'objet de nombreux niveaux de coupe avec 3 niveaux d'HES, 1 lame pour un PAS/Bleu Alcian et des lames blanches (ou la conservation des rubans de paraffine) pour les techniques IHC ou FISH (54).

Interprétation et rédaction d'un compte-rendu standardisé :

La Papanicolaou Society of Cytopathology a publié en 2014 des recommandations pour la formulation des résultats des brossages biliaires et des cytoponctions sous EE en 6 classes : inadéquat, négatif pour la malignité, atypique, tumoral bénin et autres, suspect de malignité et malin (55). Ces 6 classes s'appliquent aux cytoponctions sous EE mais sont en fait plus adaptées aux lésions pancréatiques qu'aux lésions biliaires. Pour les brossages biliaires, les 6 classes se réduisent à 5 : inadéquat, négatif pour la malignité, atypique (réactionnel), suspect de malignité et malin (56). Inadéquat signifie un matériel insuffisant ou altéré par des artefacts, négatif pour la malignité traduit la présence de cellules cytologiquement régulières, atypique signifie quelques irrégularités nucléaires souvent secondaires à l'inflammation et/ou à la présence d'une prothèse, suspect de malignité correspond à des atypies cytonucléaires plus marquées mais ne remplissant pas tous les critères cytologiques de la malignité, malin signifie un diagnostic de malignité sans équivoque. Les critères cytologiques de malignité ont été bien décrits et codifiés dans la littérature (57).

Le risque de malignité associée est évalué à 24% pour la catégorie « bénin », 62% pour la catégorie « atypique », à 74% pour la catégorie « suspect de malignité » et à 100% pour la catégorie « malin » (58). La concordance diagnostique inter-observateur pour les catégories diagnostiques « atypique » et « suspect de malignité » sur les brossages biliaires est faible avec un kappa à 0,21 pour la catégorie atypique et à 0,18 pour la catégorie suspecte (59). Dans une étude récemment publiée, la concordance inter-observateur entre 8 pathologistes sur biopsies endobiliaires était globalement médiocre (k à 0,39), meilleure pour le diagnostic de carcinome (k à 0,65) et améliorée après séance de relecture commune (k à 0,48 globalement et à 0,80 pour le diagnostic de carcinome (60).

Les techniques complémentaires :

La sensibilité diagnostique modérée des prélèvements endobiliaires a conduit à développer des tests complémentaires sur le matériel de brossage biliaire et les biopsies endobiliaires pour améliorer les performances diagnostiques de ces examens. L'un des premiers tests proposés a été la morphométrie nucléaire (Digital Image Analysis) après coloration par le Feulgen; malgré une sensibilité meilleure que l'examen cytologique standard (61), cette méthode n'a pas été couramment adoptée. Il est possible qu'à l'avenir l'utilisation de l'intelligence

artificielle sur les images numérisées de cytologies biliaires puissent être utile au diagnostic, comme cela semble l'être pour les images de cholangioscopie (62). La technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH) proposée par la Mayo Clinic permet de rechercher des anomalies chromosomiques : trisomie 7, délétion du locus 9p21 et surtout polysomie, évocatrices de la malignité en utilisant un ensemble de 4 sondes (centromère du 3, du 7, du 17 et locus 9p21) initialement conçu pour le diagnostic du cancer de vessie (kit Urovysion). Cette technique a été recommandée par la « Papanicolaou Society of Cytopathology » pour le diagnostic cytologique des sténoses biliaires et a été utilisée aux Etats-Unis mais peu ou pas en France. Ses performances restent mitigées avec une sensibilité de 30% à 55% selon les études qui incluent souvent une majorité de carcinomes pancréatiques (63) (64). L'association de l'analyse cytologique et de la FISH permet d'atteindre une sensibilité de 76% avec une spécificité de 92% (64). L'utilisation de sondes plus spécifiques des carcinomes pancréatico-biliaires permettrait un gain de sensibilité d'environ 20% par rapport à la FISH UroVysion (65). Néanmoins, la FISH multicolore est une méthode complexe et coûteuse difficile à mettre en oeuvre en routine, comportant un risque d'erreur d'interprétation (66).

Plus récemment il a été proposé d'appliquer de nouvelles techniques moléculaires aux prélèvements cytologiques ou biopsiques périhiliaires : NGS explorant des panels de gènes spécifiques des carcinomes pancréatico-biliaires ou de façon plus anecdotique, recherche de méthylation d'un panel de gènes (67, 68) ou de mi-ARNs (69). Ces analyses moléculaires qui ne relèvent actuellement pas de la pratique courante auraient l'avantage d'aider au diagnostic des cas dans lesquels les examens cyto- et histopathologiques ne sont pas concluants (matériel classé atypique ou suspect) et pour le NGS d'identifier des cibles thérapeutiques.

Au plan technique, l'ADN extrait à partir de prélèvements de petite taille (cytoblocs et biopsies) après fixation et inclusion en paraffine pour les biopsies est peu abondant et de qualité sub-optimale, nécessitant de recourir à des techniques d'enrichissement de l'ADN (70). L'ADN extrait à partir de spécimens préservés dans le Cytolyt est de qualité inadéquate dans environ 10% des cas (64). Plus récemment, Singhi et al. ont utilisé des prélèvements cytologiques et histologiques spécifiquement réservés à la technique NGS et directement plongés dans un tampon de lyse, avec des performances techniques optimales pour l'extraction et la qualité de l'ADN (66). Les panels de gènes explorés sont un peu différents d'un centre à l'autre et comportent entre 30 et 40 gènes. Les gènes les plus fréquemment mutés sont KRAS, TP53, SMAD4, CDKN2A, PIK3CA, GNAS et BRAF (64, 66, 70). TP53 est muté dans les BILN de grade III et les CCA tandis que SMAD4 peut être muté dans les BILN de grade I et II (70).

Les études de Dudley 2016 et Singhi 2020 rapportent un gain de sensibilité diagnostique (>70%) par rapport au diagnostic cyto- et histopathologique avec une spécificité de 98 à 100% pour le NGS. Cependant, l'apport diagnostique précis pour les CCAp est difficile à évaluer car ces séries comportent des carcinomes pancréatiques et une majorité de CCA distaux. Chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive, le gain de sensibilité est encore plus marqué, de 8 à 83% (66). Les faux-négatifs par NGS seraient en grande partie expliqués par l'absence ou la pauvreté en cellules tumorales. L'étude de Bankov et al à partir des biopsies endobiliaires de 16 patients montrant majoritairement des lésions dysplasiques a révélé une importante hétérogénéité génétique entre les différents prélèvements d'un même patient probablement en lien avec la présence de sous-clones, incitant à la prudence dans l'interprétation des résultats moléculaires. Malgré les exigences pré-analytiques, l'analyse moléculaire des prélèvements endobiliaires par NGS représente une technique de plus en plus aisément accessible pour un coût modéré, en tout cas moindre que celui d'une technique FISH multi couleur. Son utilisation en routine aura comme préalable une standardisation des méthodes pré-analytiques et analytiques.

Enfin, quelques études semblent indiquer que des analyses de la bile en termes d'acides biliaires, de protéines ou peptides spécifiques (isolés ou en panels), ou encore de vésicules extracellulaires et micro-ARNs pourraient

permettre de différencier les sténoses bénignes des CCAp, avec une bonne performance (71). L'analyse parallèle des urines serait une piste prometteuse. Ces analyses ne sont pas encore applicables en routine.

Diagnostic différentiel anatomopathologique des CCAp :

Le CCA représente la première cause des sténoses biliaires périhilaires responsables d'une cholestase ictérique. Les autres causes sont surtout des lésions bénignes et très rarement des néoplasies bénignes ou malignes autres qu'un CCA (cf tableau ci-dessous, revues générales : (72, 73) et larges séries : (74, 75, 76, 77).

Sténoses biliaires péri hilaires bénignes, non néoplasiques (+++)

Post-opératoire/traumatique: cholécystectomie, transplantation hépatique

CSP à sténose péri hilaire dominante (avec ou sans atypies réactionnelles et avec ou sans BillIN)

Autres cholangites inflammatoires idiopathiques :

- Cholangite à IgG4 ++
- Autres cholangites chroniques : à éosinophiles, folliculaire, xanthoranulomateuse, à mastocytes
- Sarcoïdose

Lithiasiques : Cholangite récurrente pyogénique, Syndrome de Mirizzi

Infectieuse : VIH (cryptosporidiose, autres), tuberculose, mycose, parasitose

Vasculaire : ischémie, biliopathie portale

Toxique/iatrogène : post-CEL, atezolizumab, radiothérapie

Divers : hétérotopies tissulaires , pseudo-tumeur inflammatoire

Sténoses biliaires péri hilaires sur néoplasie bénignes

IPNB (tumeur papillaire intracanalair), sans contingent invasif

Adénome biliaire et aussi tumeur mucineuse des voies biliaires

Tumeur à cellules granuleuses

Tumeurs nerveuses bénignes

Sténoses biliaires péri hilaires sur autres cancers

Cancer vésiculaire/ canal cystique (par contiguïté)

CHC (croissance endobiliaire)

Métastases : colon, sein, autres (croissance endobiliaire)

TNE des voies biliaires

Lymphomes/leucémies/myélomes

Sarcome

Mélanome

Histiocytose X et maladie d'Erdheim Cheister

En Occident, à côté de lésions iatrogènes dont le diagnostic est facilement évoqué (sténoses post chirurgie, chimioembolisations intra-artérielles, et plus récemment, immunothérapie), il s'agit surtout de cas de CSP ou de cholangite en rapport avec une maladie à IgG4. Dans les grandes séries rétrospectives de patients opérés pour suspicion clinique de CCAp, il est également retrouvé in fine une proportion variable de syndromes de Mirizzi, de cas de cholangite pyogénique récurrente, de variantes de cholangites chroniques idiopathiques (en Asie), de cholangiopathies d'origine infectieuse (infections associées au SIDA, parasites en Asie ou tuberculose) ou vasculaire. Les néoplasies bénignes ou les cancers autres que le CCA responsables de sténoses péri hilaires sont très rares mais peuvent être de nature très diverses (cf tableau).

Globalement, la proportion de ces lésions péri-hilaires « pseudo-Klatskin » retrouvées après analyse des pièces de résections oscille autour de 15%, avec des chiffres variants entre 3 et 30%. Certaines situations cliniques semblent particulièrement trompeuses: certaines sténoses bénignes peuvent s'accompagner d'adénopathies hilaires fixant parfois au TEP scanner (ex : dans la sarcoïdose, la tuberculose, la CSP) ou sont associées à une atrophie lobaire (CSP, lithiases, cholangite pyogénique) ; il peut s'agir aussi d'une présentation atypique ou incomplète d'une pathologie bénigne : CSP avec sténose hilare isolée en l'absence de MICI, ou encore maladie à IgG4 sans atteinte pancréatique ou systémique et/ou avec taux d'IgG 4 sérique normal (environ 20% des cas). Plusieurs études suggèrent que l'âge jeune du patient et l'absence d'altération de l'état général doivent faire évoquer un diagnostic autre que celui de CCAp. La négativité des marqueurs sériques et l'absence de fixation du hile au PET scan doivent également faire évoquer un diagnostic différentiel, sans permettre toutefois d'éliminer totalement un CCA. Le diagnostic préopératoire de ces lésions non cancéreuses peut s'avérer très difficile, et le taux d'erreur constaté sur pièce opératoire semble stable dans le temps (74). Il repose sur un faisceau d'arguments clinico- biologiques, sur l'imagerie spécialisée et multimodale et sur l'analyse anatomo-cytopathologique. Il a pour but d'éviter une intervention lourde injustifiée. La performance de l'analyse anatomo-cytopathologique dépend de la qualité des prélèvements transmis, de leur préparation optimale au laboratoire et de la qualité de leur interprétation par un pathologiste entraîné (cf paragraphe supra : question 4). La petite taille des lésions tissulaires ou leur siège profond peuvent compliquer les prélèvements ; enfin les lésions caractéristiques peuvent être masquées par de l'inflammation et les atypies de l'épithélium biliaire induites par les prothèses endo-biliaires peuvent prêter à confusion avec un CCA.

La CSP est caractérisée par une inflammation chronique et une fibrose des voies biliaires, souvent diffuse, responsable d'un aspect en « arbre mort » des voies biliaires. Elle est particulièrement trompeuse dans les formes avancées avec sténose hilare sévère prédominante. Sur pièce opératoire, elle représenterait environ 1.6% des lésions bénignes sur sténose pseudo-Klatskin. Les lésions caractéristiques incluent une fibrose péricanalaire inflammatoire (lymphoplasmocytaire) en « bulbe d'oignon » épaississant les gros canaux et une évolution fibro-oblitérante, très difficile à voir sur des biopsies endoscopiques. Des ectasies sont possibles, remplies de matériel biliaire plus ou moins inflammatoire. Dans les canaux péri-hilaires, l'épithélium biliaire peut être ulcéré, et présenter des remaniements inflammatoires et dystrophiques peu spécifiques ; des aspects dysplasiques peuvent apparaître. La biopsie biliaire a surtout pour but d'éliminer un CCA. Dans les formes à sténose hilare prédominante, la biopsie hépatique révèle surtout des signes obstructifs peu spécifiques ; l'atteinte spécifique des petites voies intrahépatiques est rarement visible. Comme indiqué supra, les prélèvements ciblés sous cholangioscopie rétrograde auraient une très bonne rentabilité diagnostique avec une sensibilité et spécificité supérieures à 90% dans cette indication (78), alors que les brossages seuls sont peu sensibles. L'ajout de techniques de FISH ou de NGS peut s'avérer utile pour les cas difficiles.

La cholangite sclérosante à IgG4

Il s'agit d'une localisation possible et trompeuse de la maladie à IgG4. Ainsi, jusqu'en 2010, jusqu'à 1/3 des patients avec atteinte biliaire ont pu être opérés avec un diagnostic de CCAp (79). Cette maladie inflammatoire systémique rare de cause indéterminée et à mécanismes immunologiques complexes, sensible à la corticothérapie, touche fréquemment le pancréas (pancréatite à IgG4 ou « auto-immune de type 1 » : 60%) et potentiellement presque tous les organes : les glandes salivaires (34%), les reins (23%) les glandes lacrymales (23%), le péritoine péri-aortique (20%), le foie, les voies biliaires, et la thyroïde, en particulier. Elle entraîne dans ces organes des remaniements fibro-inflammatoires marqués d'aspect singulier. Le diagnostic est multidisciplinaire et repose sur un ensemble de critères, initialement définis en Asie lors du consensus international ICDC (80), puis par la société japonaise du pancréas (81) et plus récemment en Occident : critères HISORt de la Mayo Clinic (82).

En 2012, un groupe international de pathologistes experts a proposé des recommandations pour le diagnostic anatomopathologique de cette maladie (83): les organes atteints sont caractérisés par : 1) un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire dense, 2) une fibrose storiforme, 3) des phlébites oblitérantes. En outre, une grande quantité de plasmocytes à IgG4 est présente dans l'inflammation et quantifiable par un immunomarquage spécifique. Le seuil diagnostique varie selon l'organe, le type de prélèvement (biopsie ou pièce opératoire), et le nombre d'autres signes présents : ainsi, le nombre de cellules à IgG4 n'est pas suffisant pour le diagnostic. L'algorithme diagnostique proposé conduit à trois niveaux possibles de diagnostic histologique : très évocateur, probable ou peu probable. Une élévation du rapport nombre de cellules à IgG4/ nombre de cellules à IgG totales >40% dans les tissus serait un critère supplémentaire performant. Des éosinophiles sont souvent présents dans l'inflammation (84). En parallèle, les taux sériques d'IgG4 sont également typiquement élevés : > 140 mg/L (significatif), ou > 300 mg/L (hautement spécifique) (85). Une élévation modérée peut se voir dans d'autres maladies biliaires (10 % des CSP) et dans certains cas de CCA.

L'atteinte biliaire dite cholangite ou cholangiopathie à IgG4 (CIgG4) touche surtout les grosses voies biliaires et peut se manifester cliniquement sous 2 formes : une cholangite sclérosante (généralement diffuse) ou une pseudotumeur hilare (85). La CIgG4 est présente dans 60% des formes systémiques, mais elle touche surtout les voies biliaires distales et le pancréas. Des recommandations de pratique clinique ont été récemment publiées par les japonais pour la prise en charge de cette maladie (86). L'atteinte des canaux proximaux (hilaires et intrahépatiques) ne serait présente que dans 13 % des cas (prévalence et incidence attendues au Japon : 1.0 et 0.3/100 000, respectivement) et l'atteinte isolée de cette partie des voies biliaires serait exceptionnelle : 2% (87), pouvant atteindre 8 % dans les centres de soin tertiaires (88). Ces formes sont très trompeuses pour un CCAp.

Inversement, plus de 95% des patients atteints de CIgG4 ont une atteinte pancréatique : le diagnostic de la sténose péri-hilaire est alors plus facile.

Dans certaines séries récentes, la CIgG4 représenterait la première cause de sténoses périhilaires pseudo-CCAp opérés : 41% à 69% des cas (89, 90).

La difficulté du diagnostic histologique est de ne pas passer à côté d'un CCAp et de ne pas méconnaître cette forme médicalement curable de cholangite chronique. Le diagnostic différentiel avec un CCA ne se pose généralement pas microscopiquement si les prélèvements sont de bonne qualité : l'épithélium biliaire est très peu remanié dans la CIgG4. L'apparition de dysplasie épithéliale et de cancer dans ce contexte paraît d'ailleurs exceptionnelle (10 cas décrits (91)).

Les gros canaux atteints ont typiquement une paroi diffusément épaissie sur toute leur circonférence (en « tuyau de pipe »), une lumière étroite, un épithélium bien conservé. La dilatation en amont est modérée. Les lésions sont

souvent multifocales, séparées de zones saines. Les lésions fibro-inflammatoires caractéristiques s'étendent profondément (jusqu'à 5 mm ou plus) sous cet épithélium peu altéré.

Selon le consensus international, le diagnostic microscopique de ClgG4 est très évocateur en présence de plus de 50 plasmocytes IgG4/ HPF sur pièce de résection lorsqu'au moins 2 des 3 autres critères histologiques sont également présents ; le diagnostic n'est que possible avec ce seuil si un seul signe est présent. Sur les biopsies endoscopiques biliaires, relativement superficielles et de petite taille, la triade morphologique (infiltrat lympho plasmocytaire péri canalaire, fibrose storiforme, et phlébite oblitérante) est très rarement complète. Selon le consensus international, le diagnostic ne peut jamais être très évocateur sur biopsie canalaire ; il est au mieux probable, s'il y a plus de dix plasmocytes IgG4 / HPF et au moins 1 des 3 critères morphologiques. Dans l'étude de Oh, la triade morphologique n'était retrouvée complète dans aucune des 13 biopsies biliaires endoscopiques; par contre, l'infiltrat à IgG4 était significatif (≥ 10 /HPF) dans 9/13 (70%) des biopsies (92). Une autre étude retrouvait un marquage IgG4 significatif sur biopsie dans 14/16 (88%) des cas (88). Le marquage IgG4 des biopsies paraît également plus sensible que les taux sériques, puisqu'il était significatif chez 4/11 des patients atteints avec un taux sérique normal (92). Compte tenu de la présence possible de plasmocytes à IgG4 dans autres cholangites inflammatoires chroniques comme la CSP, le rapport des plasmocytes IgG4/plasmocytes à IgG totaux $>40\%$ dans les tissus serait encore plus spécifique de la ClgG4.

L'atteinte simultanée des petits canaux biliaires intrahépatiques s'observe dans moins de 30 % des cas (93) et n'est jamais isolée. Elle entraîne une inflammation portale lymphoplasmocytaire et un infiltrat éosinophilique, la formation de nodules fibro-inflammatoires portaux plus ou moins storiformes ; par contre, les phlébites oblitérantes sont rarement visibles dans les petits espaces porte. En cas de lésions de cholangite sclérosante intrahépatique, la biopsie hépatique semble cependant plus contributive que la biopsie biliaire : sur 16 cas, la triade morphologique était présente dans 2/3 des biopsies, et le marquage IgG4 significatif pour 3/3 (92). Le diagnostic de maladie à IgG4 intra-hépatique sur biopsie hépatique repose sur les mêmes critères, mais le diagnostic sera au mieux probable, s'il y a plus de dix plasmocytes IgG4 / HPF et au moins 1 des 3 critères morphologiques ; en outre, un rapport IgG4/IgG $>40\%$ est évocateur.

Les autres cholangites chroniques idiopathiques

La cholangite xanthogranulomateuse

Elle est très souvent associée à une cholécystite xanthogranulomateuse mais parfois isolée, cette forme rare est caractérisée par une inflammation sévère et pseudo-tumorale de la paroi biliaire par un infiltrat riche en macrophages spumeux remplis de lipides, et par de la fibrose. Elle est souvent due à une maladie lithiasique. Le diagnostic anatomopathologique est généralement fait sur résection et ne pose pas de difficultés majeures.

La cholangite à éosinophiles

Elle est très rare (une dizaine de cas décrits). Elle est caractérisée par un infiltrat inflammatoire dense à éosinophiles, trouvé dans toute l'épaisseur de la paroi biliaire, qui entraîne des sténoses et un ictère obstructif. Il s'agit presque toujours d'une maladie systémique, touchant aussi la vésicule biliaire et de nombreux viscères. Il existe une hyperéosinophilie sérique.

La cholangite folliculaire

Elle a été décrite par Aoki et al (94) et depuis surtout au Japon, semble rare. Elle se caractérise par un infiltrat

inflammatoire péri canalaire fait de nombreux follicules lymphoïdes, sans composante notable à IgG4. Elle est isolée et affecte les canaux hilaires.

Les cholangites ischémiques

Elles induisent des sténoses plus ou moins étagées des voies biliaires qui peuvent être trompeuses si localisées au hile. Le contexte clinique est souvent évocateur : après chirurgie des voies biliaires (cholécystectomie sous coelioscopie, greffe hépatique) ou chimiothérapie par embolisation artérielle. D'autres causes rares ont été décrites : athérosclérose, drépanocytose, polyartérite noueuse, hémoglobinurie paroxystique nocturne, purpura rhumatoïde, sclérodermie, lupus érythémateux disséminé.

Les cholangites toxiques

Il s'agit surtout des sténoses induites après chimiothérapie intra artérielle contenant du 5-FU, qui sont fréquentes, et touchent préférentiellement la région hilaire. L'injection intrahépatique de cisplatine, mitomycine C ou de formaldéhyde peut avoir les mêmes effets. Récemment, il a été décrit des lésions de cholangite des grosses voies biliaires induites par les inhibiteurs des checkpoints de l'immunité, notamment nivolumab et pembrolizumab. Les sténoses intrahépatiques sont multiples et incomplètes, les dilatations biliaires sans véritable obstruction, les parois canalaire diffusément épaissies. L'infiltration inflammatoire est souvent riche en lymphocytes CD8 (95).

La sarcoïdose hépatobiliaire

Le diagnostic peut être particulièrement difficile en cas d'atteinte biliaire isolée, éventualité rare (96). La sarcoïdose est une maladie multisystémique granulomateuse, qui touche surtout des sujets de 20-40 ans, et qui se caractérise par l'apparition de granulomes non nécrosants faits de cellules épithélioïdes et de cellules de Langhans dans divers organes, principalement les poumons et les ganglions médiastinaux. L'atteinte du parenchyme hépatique, micro ou macrogranulomateuse, est fréquente (environ 50%). Les granulomes siègent dans les espaces porte, et entraînent un risque de fibrose et de destruction des petits canaux biliaires. L'atteinte des voies biliaires extra hépatiques est rare, souvent liée à une compression extrinsèque par des granulomes hépatiques, par des adénopathies granulomateuses (97) ou par l'inflammation granulomateuse de la paroi canalaire. Pour le pathologiste, la présence d'une cholangite granulomateuse doit faire discuter aussi une possible tuberculose.

Les maladies lithiasiques

Les lithiases vésiculaires (syndrome de Mirizzi) ou intra hépatiques peuvent être responsables de sténose de la voie biliaire péri-hilaire. Dans une série de 73 résections en Grèce (77), elles représentaient le tiers des causes de sténose bénigne (5/15).

Le syndrome de Mirizzi : il s'agit de l'obstruction par compression extrinsèque du canal hépatique commun, du fait d'un calcul enclavé dans la poche de Hartmann de la vésicule biliaire ou dans le collet cystique et de l'inflammation secondaire. Le calcul n'est pas toujours visible en imagerie, et l'aspect d'indentation de la lumière canalaire peut mimer un CCAp.

La pseudo-tumeur inflammatoire

Cette lésion nodulaire d'origine incertaine (peut être infectieuse), décrite surtout dans le poumon, peut s'observer dans le foie et mimer un CC intrahépatique ; dans certains cas, elle s'accompagne d'une sténose des voies

biliaires intra et extrahepatiques. Microscopiquement, ce nodule bien limité est constitué de cellules fusiformes fibroblastiques et myofibroblastiques mêlées à de nombreux plasmocytes, lymphocytes, et macrophages.

Les infections

La cholangite récurrente pyogénique (« hépatocholangite orientale ») observée en Asie du Sud Est est caractérisée par des épisodes récurrents de cholangite bactérienne, des sténoses et des lithiases (pigmentaires ou cholestéroliques) survenant chez des sujets jeunes (30-50 ans). Les calculs se développent préférentiellement dans le secteur latéral gauche et dans les segments postérieurs droits. L'inflammation des canaux peut être suppurée, mononucléée ou granulomateuse et peut s'accompagner de prolifération de l'épithélium, et à terme d'un CCA. La pathogénèse semble multifactorielle : anomalies métaboliques, du flux biliaire, infection parasitaire initiale, et surinfections bactériennes. Chez les patients avec SIDA très immunodéprimés, une cholangite sclérosante d'origine infectieuse peut apparaître, généralement liée à une infection à *Cryptosporidium parvum*, ou à une mycobactériose atypique ou encore une infection herpétique.

Les atteintes hépatobiliaires de la tuberculose sont rares, représentant 1% des atteintes extrapulmonaires. Les sténoses du canal hépatique commun en sont une présentation exceptionnelle et trompeuse, dont quelques cas ont été rapportés (98). La présence de gros ganglions hilaires nécrosés, de localisations hépatiques, et de lésions granulomateuses et caséuses en microscopie est évocatrice ; la mise en évidence des bactéries confirme formellement le diagnostic.

Les pathologies vasculaires

La biliopathie ou cholangiopathie portale désigne les altérations des voies biliaires intra et extrahepatiques d'origine circulatoire, résultant d'une hypertension portale sévère, le plus souvent sur thrombose ancienne de la veine porte, associée à un cavernome. Ces anomalies vasculaires induisent une cholangite sténosante par un supposé double mécanisme : mécanique et ischémique. Le cavernome peut en imposer pour une masse tumorale.

Lésions tumorales bénignes pouvant mimer un CCAp

Il peut s'agir de lésions épithéliales dérivées de l'épithélium biliaire (cholangiocytes ou cellules neuroendocrines), mais aussi, beaucoup plus rarement, de cellules conjonctives variées.

Néoplasies papillaires intracanalaires

Comme déjà vu, il s'agit de néoplasies bénignes exophytiques, développées à partir du revêtement canalaire, d'aspect papillaire ou vilieux, à potentiel de transformation maligne. Elles sont rares, mais siègent souvent dans le hile, et entraînent une obstruction luminale et une dilatation en amont. La CPRE, couplée à des biopsies, sont des techniques adaptées à leur diagnostic positif et différentiel et permettent d'évaluer leur étendue le long de la voie biliaire. Les critères du diagnostic en cytologie pure sont mal établis (99).

Adénomes biliaires extrahepatiques

il s'agit de proliférations tubuleuses, papillaires ou tubulopapillaires de l'épithélium canalaire, à croissance endoluminale, dont l'incidence est faible et la localisation périhilaire rare, comparée aux localisations distales. Ils peuvent dégénérer ou récidiver après résection incomplète. Leur diagnostic est possible sur prélèvement biopsique endobiliaire (100) ; les brossages seuls ne sont pas assez sensibles.

Tumeurs neuroendocrines (TNE)

Elles sont très rares au niveau biliaire, touchant plus la vésicule biliaire que les canaux extrahepatiques, et plus la partie distale de la voie biliaire extra hépatique que la région du hile. Elles représenteraient 0.32% des TNE digestives (101). Généralement de petite taille (<2 cm), elles forment des nodules sous muqueux sessiles ou polypoïdes, et sont presque toujours uniques. Leur morphologie et leur immunophénotype sont les mêmes que dans le reste du tube digestif et elles sont classées en TNE bien différenciées gradées (G1, G2, G3) en fonction des mitoses et de l'index de prolifération MIB1. Des carcinomes neuroendocrines peu différenciés, à grandes ou petites cellules, sont possibles, un tiers étant associé à un contingent d'adénocarcinome (tumeur mixte ou MINEM).

Tumeur à cellules granuleuses (« Tumeur d'Abrikossoff »)

Cette tumeur bénigne extrêmement rare, décrite aussi dans la cavité orale, les tissus mous cutanés, mais aussi l'ensemble du tube digestif, représente la tumeur bénigne non épithéliale la plus fréquente des voies biliaires où 90 cas ont été décrits environ. Elle dériverait de cellules de Schwann. Elle se voit préférentiellement chez les femmes noires et jeunes. Les cas localisés à la convergence miment parfaitement un CCAp; la taille peut atteindre 4 cm et des formes multifocales ont été décrites. Le diagnostic est possible sur biopsie, montrant une infiltration par de grandes cellules claires et granuleuses exprimant de façon inhabituelle la protéine S100.

Névromes

Après résection chirurgicale, les filets nerveux péricanalaire peuvent régénérer de façon exacerbée et désorganisée et former un « névrome d'amputation » comprimant la paroi canalaire.

Neurofibromes

Tumeurs schwanniennes bénignes exceptionnelles au niveau biliaire, elle sont généralement associées à un contexte de neurofibromatose de type I (maladie de von Recklinghausen). Elles forment des faisceaux de cellules fusiformes ondulées, qui expriment la protéine S100.

Schwannomes

Exceptionnels dans cette localisation, et dérivés des cellules de Schwann, ils se développent comme les neurofibromes à partir des filets nerveux sympathiques et parasymphatiques péricanalaire, et s'observent plutôt chez des femmes d'âge moyen. Ils forment des tumeurs bien limitées, encapsulées et ovoïdes, solides et blanchâtres. Le diagnostic microscopique est aisé, confirmé par le marquage PS100 positif.

Autres tumeurs malignes, primitives ou secondaires

Carcinome hépatocellulaire

Il peut occasionnellement former des bourgeons endobiliaires venant obstruer le canal hépatique droit ou gauche, mais il existe généralement une composante parenchymateuse typique.

Cancer de la vésicule biliaire

Les tumeurs développées dans le collet vésiculaire ou le canal cystique et infiltrant le hile peuvent être difficiles à distinguer d'un CCAp.

Métastases endobiliaires

En dehors des extensions endobiliaires de métastases colorectales, il a été décrit des métastases endobiliaires de cancer du poumon, du sein, de la vésicule biliaire, du testicule, de la prostate, du pancréas et de mélanomes.

Mélanome primitif des voies biliaires

Des lésions primitives ont été rarement décrites. Comme les métastases, elles forment une masse polypoïde intraluminaire.

Adénopathies hilaires métastatiques

Exceptionnellement, elles peuvent mimer une sténose biliaire maligne. Deux cas en lien avec un cancer colorectal ont été retrouvés sur résection parmi les 15 sténoses pseudo-klatsin d'une série récente (77).

Lymphomes des voies biliaires

L'infiltration lymphomateuse entraîne une sténose et un épaississement de la paroi et des tissus péricanalaire. Les cas sont très rares, et correspondant presque toujours à des localisations secondaires de lymphomes non hodgkiniens. Il peut s'agir de leucémie lymphoïde chronique B. L'aspect microscopique, les immunomarquages, voire une étude moléculaire, permettent le diagnostic et le typage précis.

Autres hémopathies

Des cas isolés ont été décrits de sténoses biliaires périhilaires liées à une histiocytose Langerhansienne (une centaine de cas), une mastocytose, une maladie d'Erdeim Chester, un sarcome granulocytaire. Là aussi, l'aspect morphologique évocateur et surtout les immunomarquages spécifiques sont indispensables au diagnostic.

Ainsi, dans la série Japonaise rétrospective de Otsuka (74) où 707 patients consécutifs avaient été opérés pour CCAp entre 2001 et 2016, 685 avaient un CCAp sur pièce opératoire, les 22 restants soit 3,1%, présentaient une sténose bénigne. Il s'agissait d'une cholangite à IgG4 dans près de la moitié des cas (9/22), d'une lithiase biliaire (4/22), d'une cholangite granulomateuse (3/22), une cholangite chronique non spécifique (3/22), de sténoses post cholécystectomie (2/22) et d'une possible cholangite parasitaire (1/22). Malgré le recours de plus en plus fréquent à des biopsies ou des cytologies préopératoires, les auteurs notaient que le taux de sténoses biliaires bénignes n'avait pas varié significativement dans le temps durant cette étude (0.9% en 2001-2004, 4% en 2005-2008, 3,8% en 2009-2012 et 2.9% en 2013-2016). Le diagnostic était le plus souvent posé sur la pièce opératoire, et les biopsies et cytologies étaient considérées comme hautement spécifiques (90%), mais peu sensibles (62%), avec une précision non satisfaisante (63%). L'étude new-yorkaise retraçant l'expérience du Memorial Sloan – Kettering Cancer Center de 1992 à 2003 (75) a porté sur 275 patients suspects de CCAp. Vingt-deux, soit 8% avaient des sténoses bénignes classées en 5 catégories histologiques : cholangites à IgG4 (2/22), CSP (3/22), maladie granulomateuse (3/22), fibrose inflammatoire non spécifique (8/22) et lithiase (6/22). Les seules différences des patients CCAp-vs CCAp+ en préopératoire étaient un poids supérieur, moins de fatigue, et la négativité du PET scan (2 patients testés seulement). Dans la série rétrospective grecque de Tsalis et al (77) portant sur 22 années (1996-2017), incluant 73 patients opérés pour suspicion de CCAp, seulement 58 cancers étaient confirmés sur la pièce opératoire et les 15 cas restants (soit 20%) étaient finalement diagnostiqués comme lithiase intrahépatique (5/15), syndrome de Mirizzi (4/15), cholangite à IgG4 (2/15), adénopathie portale métastatique de CCR (2/15), tumeur neuroendocrine (1/12) et gastrinome intrahépatique (1). Le bilan avait compris une imagerie complète (scanner, IRM, BilIRM) à partir de l'année 2000 et certains avaient bénéficié d'un

prélèvement cytologique. La proportion de lésions bénignes est assez similaire dans l'étude chinoise de Pang et al (76) portant sur la période 2011-2018: 11/65 soit 17% des sténoses sont bénignes. Les patients avec CCAp étaient plus âgés, et avaient des taux sériques d'ACE, de CA19.9, de bilirubine plus élevés. Les lésions trouvées étaient des sténoses inflammatoires (6/11), une maladie lithiasique (1), une tuberculose hilaire (1), une hyperplasie adénomateuse (1) et 2 adénomes hépatiques (2). Aux Pays Bas, 50 des 323 (soit 15,5%) patients opérés en 30 ans (1984-2015) pour un CCAp avaient des sténoses bénignes, et 21 (soit 42%) de ces patients ont eu un diagnostic rétrospectif de maladie à IgG4 à la relecture histologique basée sur les critères du consensus international (17 cas) ou sur les données cliniques (4 cas). Les autres diagnostics retenus étaient inflammation sclérosante, cystadénome, hémangiome sclérosant (89).

Dans les grandes séries reportées par l'Institut de Pathologie de l'Armée Américaine depuis des dizaines d'années (103), il s'agit essentiellement de lésions de CSP le plus souvent, ou liées à une maladie à IgG4, ou encore secondaires. La cholangite à éosinophiles est beaucoup plus rare. Les névromes après chirurgie hépato-biliaire (névromes d'amputation), ou même spontanés sont possibles. Les hétérotopies tissulaires (muqueuse gastrique surtout en périhilaire) sont rares.

Le diagnostic des cholangites chroniques peut être difficile sur brossage ou même biopsie ; sur pièce opératoire, les adénocarcinomes bien différenciés péricanalaire peu infiltrants peuvent poser problème. L'architecture de la lésion et la mise en évidence d'infiltration nerveuse ou vasculaire sont alors plus informatives que la cytologie ; des immunomarquages comme P53, ACE (monoclonal), Ki67 peuvent être utiles pour confirmer la malignité. La présence d'une fibrose riche en fibroblastes, de lésions de phlébite oblitérante, d'éosinophiles et d'un infiltrat plasmocytaire abondant doit faire suspecter une maladie à IgG4. Un immunomarquage spécifique aidera au diagnostic en révélant plus de 10 éléments positifs/ HPF. L'histiocytose Langerhansienne induit aussi des lésions de cholangite sclérosante ; les cellules tumorales, parfois peu fréquentes dans l'infiltrat, peuvent être marquées par les anticorps anti CD1a et/ou PS100.

Exceptionnellement, d'autres néoplasies bénignes ou malignes peuvent oblitérer les canaux périhilaire. Il peut s'agir de l'extension intracanaulaire d'un carcinome hépatocellulaire, de tumeurs endocrines généralement bien différenciées, d'une tumeur à cellules granuleuses (tumeur d'Abrikossof) et, chez l'enfant, d'un rhabdomyosarcome embryonnaire. Exceptionnellement, ont été décrits d'autres sarcomes (MFH, léiomyosarcome, sarcome de Kaposi), des métastases (sein et prostate surtout), des cancers hématologiques (histiocytose Langerhansienne surtout, lymphomes, sarcomes granulocytaires, plasmocytomes), quelques paragangliomes, et rares tumeurs conjonctives bénignes : fibromes, lipomes, léiomyomes, et exceptionnelles tumeurs à cellules géantes. Le diagnostic anatomopathologique repose sur l'étude morphologique et sur les immunomarquages spécifiques.



RECOMMANDATIONS

Quels bilans diagnostique et pré-thérapeutique réaliser du CCAp ?

Il est recommandé de faire un scanner multiphasique et une IRM hépatique avec cholangio-IRM pour le diagnostic et le bilan pré-thérapeutique du CCAp avant tout geste endoscopique **Grade 1+**

✓ **Accord fort.**

Il n'est pas recommandé de réaliser une biopsie per-cutanée de la tumeur primitive **Grade 1-**

✓ **Accord fort.**

La réalisation systématique d'un PET scan au FDG dans le bilan d'extension ne peut pas être recommandée **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Il est probablement recommandé de réaliser un dosage sanguin des IgG4 en cas de doute diagnostique ou en l'absence de preuve histologique de CCA **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Quel est l'apport de l'écho-endoscopie dans le diagnostic d'extension du CCAp ?

Il est probablement recommandé de réaliser une écho-endoscopie et une ponction ganglionnaire dans le bilan d'extension des CCAp non métastatiques en raison d'une meilleure performance que l'imagerie en coupes pour l'identification d'adénopathies métastatiques **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Faut-il réaliser une Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique (CPRE) dans le bilan d'extension des CCA ?

La CPRE n'est probablement pas recommandée dans le bilan d'extension des CCAp **Grade 2-**

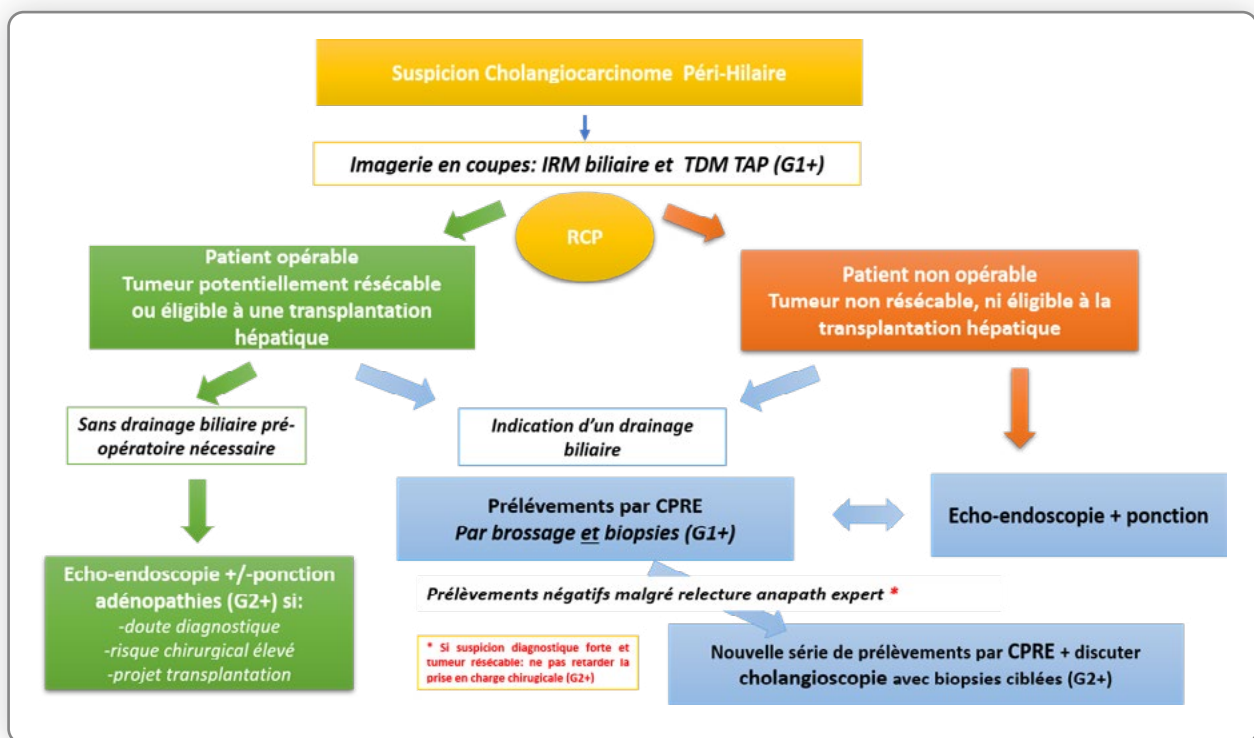
✓ **Accord fort.**

Quel est l'apport de la cholangioscopie dans le diagnostic d'extension des CCA ?

Il n'est probablement pas recommandé de réaliser des prélèvements par cholangioscopie en première intention **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

Quand et comment obtenir une histologie pour les CCAp ?

Il est probablement recommandé d'obtenir une preuve histologique selon l'algorithme proposé. Les techniques endoscopiques sont complémentaires et en raison de leur faible performance diagnostique individuelle, elles peuvent être combinées pour augmenter la performance diagnostique et doivent être adaptées au contexte **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**



En situation métastatique, il est recommandé de biopsier le site le plus facile d'accès **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est probablement recommandé de ne pas retarder la prise en charge chirurgicale, en cas de négativité des prélèvements, en cas de forte présomption de cancer **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

La CPRE avec prélèvements n'est probablement pas recommandée en première intention lorsqu'il n'existe pas d'indication de drainage biliaire associé **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

L'intérêt de la ponction sous écho-endoscopie de la tumeur primitive doit être discuté avec un chirurgien hépato-biliaire expert en cas de tumeur résécable / patient opérable ou en cas de projet de transplantation hépatique, compte-tenu du risque théorique d'essaimage **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

En cas de visualisation de ganglions en écho-endoscopie, il est probablement recommandé de les prélever de façon systématique en raison de leur impact pronostique pouvant modifier la prise en charge thérapeutique en cas de tumeur résécable / patient opérable ou de projet de transplantation hépatique **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé d'associer deux modalités de prélèvement : brossage biliaire et biopsies endobiliaires lors d'une première CPRE **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Quelles sont les recommandations pour la prise en charge technique et la rédaction des compte-rendus de cytologie biliaire pour les anatomo-cytopathologistes ? Quelle prise en charge pour les analyses moléculaires sur cytologie ?

Il est recommandé de recourir à une technique de cytologie en couche mince pour les brossages biliaires **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de recourir à la technique du cytobloc pour les cytoponctions sous échoendoscopie des lésions biliaires péri hilaires **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est probablement recommandé de recourir à la technique du cytobloc pour les biopsies endobiliaires **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de rédiger les comptes-rendus des brossages biliaires et cytoponctions sous échoendoscopies des lésions biliaires péri hilaires selon la formulation de la Papanicolaou Society of Cytopathology (2014) **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

En cas de premier brossage biliaire négatif d'une sténose hilare, il est probablement recommandé de réitérer la CPRE dans un centre spécialisé pour associer brossage et biopsies endobiliaires **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

En cas d'un premier prélèvement biliaire atypique d'une sténose hilare, il est probablement recommandé de proposer une relecture cytologique sous réserve d'un délai inférieur à 14 jours et en cas de diagnostic toujours incertain, de réitérer la CPRE dans un centre spécialisé pour associer brossage et biopsies endobiliaires et discuter d'une cholangioscopie **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Une cytologie suspecte (définie selon la formulation de la Papanicolaou Society of Cytopathology) est suffisante pour débiter un traitement par chimiothérapie ou poser l'indication d'une chirurgie, après validation en RCP spécialisée **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

En cas de cytologie / histologie négative à deux reprises, devant un tableau clinique et radiologique évocateur de CCA et après cholangioscopie et dosage des IgG4, la possibilité de débiter un traitement par chimiothérapie en cas de tumeur non résécable doit être validée en RCP **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Il est probablement recommandé d'effectuer une analyse moléculaire à visée diagnostique de type NGS sur les prélèvements endobiliaires négatifs, atypiques ou suspects des sténoses biliaires péri hilaires chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Il n'est probablement pas recommandé d'effectuer systématiquement une recherche d'anomalies chromosomiques par technique FISH sur les prélèvements endobiliaires **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de réaliser un immunomarquage IgG4 et IgG sur des biopsies endobiliaires avec infiltrat lymphoplasmocytaire, de quantifier les plasmocytes à IgG4 après immunomarquage et d'évaluer le rapport plasmocytes IgG4/IgG (seuil > 40%) **Grade G1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de ne pas poser le diagnostic histologique de cholangite à IgG4 uniquement sur le seul nombre de cellules à IgG4 intratissulaires, mais de rechercher les 3 signes cardinaux (infiltrat lymphoplasmocytaire, fibrose storiforme, phlébite) **Grade G1+** ✓ **Accord fort.**



RÉFÉRENCES

1. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. *Radiology*. juill 2018;288(1):7-13.
2. Vilgrain V. Staging cholangiocarcinoma by imaging studies. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2008;10(2):106-9.
3. Saleh M, Virarkar M, Bura V, Valenzuela R, Javadi S, Szklaruk J, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings. *Abdom Radiol (NY)*. nov 2020;45(11):3662-80.
4. Hu JH, Tang JH, Lin CH, Chu YY, Liu NJ. Preoperative staging of cholangiocarcinoma and biliary carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. *J Investig Med*. janv 2018;66(1):52-61.
5. Moon CM, Bang S, Chung JB, Park SW, Song SY, Yun M, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis and staging of cholangiocarcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*. mai 2008;23(5):759-65.
6. Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer*. 1 janv 1999;85(1):171-7.
7. Hernandez BY, Frierson HF, Moskaluk CA, Li YJ, Clegg L, Cote TR, et al. CK20 and CK7 protein expression in colorectal cancer: demonstration of the utility of a population-based tissue microarray. *Hum Pathol*. mars 2005;36(3):275-81.
8. De Michele S, Remotti HE, Del Portillo A, Lagana SM, Szabolcs M, Saqi A. SATB2 in Neoplasms of Lung, Pancreatobiliary, and Gastrointestinal Origins. *Am J Clin Pathol*. 4 janv 2021;155(1):124-32.
9. Fernández Moro C, Fernandez-Woodbridge A, Alistair D'souza M, Zhang Q, Bozoky B, Kandaswamy SV, et al. Immunohistochemical Typing of Adenocarcinomas of the Pancreatobiliary System Improves Diagnosis and Prognostic Stratification. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166067.
10. Yeh YC, Lei HJ, Chen MH, Ho HL, Chiu LY, Li CP, et al. C-Reactive Protein (CRP) is a Promising Diagnostic Immunohistochemical Marker for Intrahepatic Cholangiocarcinoma and is Associated With Better Prognosis. *Am J Surg Pathol*. déc 2017;41(12):1630-41.
11. Kälsch J, Padden J, Bertram S, Pott LL, Reis H, Westerwick D, et al. Annexin A10 optimally differentiates between intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatic metastases of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemical markers and panels. *Virchows Arch*. mai 2017;470(5):537-43.
12. Laurent E, Begueret H, Bonhomme B, Veillon R, Thumerel M, Velasco V, et al. SOX10, GATA3, GCDFP15, Androgen Receptor, and Mammaglobin for the Differential Diagnosis Between Triple-negative Breast Cancer and TTF1-negative Lung Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. mars 2019;43(3):293-302.
13. Clark BZ, Beriwal S, Dabbs DJ, Bhargava R. Semiquantitative GATA-3 immunoreactivity in breast, bladder, gynecologic tract, and other cytokeratin 7-positive carcinomas. *Am J Clin Pathol*. juill 2014;142(1):64-71.
14. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol*. janv 2014;38(1):13-22.
15. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. juin 2002;26(6):767-73.
16. Lin F, Shi J, Wang HL, Ma XJ, Monroe R, Luo Y, et al. Detection of Albumin Expression by RNA In Situ Hybridization Is a Sensitive and Specific Method for Identification of Hepatocellular Carcinomas and Intrahepatic Cholangiocarcinomas. *Am J Clin Pathol*. 31 mai 2018;150(1):58-64.
17. Brackett DG, Neyaz A, Arora K, Masia R, Mattia A, Zukerberg L, et al. Cholangiolar pattern and albumin in situ hybridisation enable a diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol*. janv 2020;73(1):23-9.

18. Collins K, Newcomb PH, Cartun RW, Ligato S. Utility and Limitations of Albumin mRNA In Situ Hybridization Detection in the Diagnosis of Hepatobiliary Lesions and Metastatic Carcinoma to the Liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 1 mars 2021;29(3):180-7.
19. Ferrone CR, Ting DT, Shahid M, Konstantinidis IT, Sabbatino F, Goyal L, et al. The Ability to Diagnose Intrahepatic Cholangiocarcinoma Definitively Using Novel Branched DNA-Enhanced Albumin RNA In Situ Hybridization Technology. *Ann Surg Oncol*. janv 2016;23(1):290-6.
20. Nasir A, Lehrke HD, Mounajjed T, Said S, Zhang L, Yasir S, et al. Albumin In Situ Hybridization Can Be Positive in Adenocarcinomas and Other Tumors From Diverse Sites. *Am J Clin Pathol*. 5 juill 2019;152(2):190-9.
21. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goepfert B, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. mai 2019;39 Suppl 1:7-18.
22. park JS, Ayyagari S, Tismenetsky M, Brower S, Jhaver M. Abstract 1397 Intrahepatic Bile Duct Adenoma: A Diagnostic Dilemma. *The American Journal of Gastroenterology*. oct 2019;114:S772-4.
23. Bertram S, Padden J, Kälsch J, Ahrens M, Pott L, Canbay A, et al. Novel immunohistochemical markers differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from benign bile duct lesions. *J Clin Pathol*. juill 2016;69(7):619-26.
24. Tsokos CG, Krings G, Yilmaz F, Ferrell LD, Gill RM. Proliferative index facilitates distinction between benign biliary lesions and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. nov 2016;57:61-7.
25. Sasaki M, Matsubara T, Kakuda Y, Sato Y, Nakanuma Y. Immunostaining for polycomb group protein EZH2 and senescent marker p16INK4a may be useful to differentiate cholangiolocellular carcinoma from ductular reaction and bile duct adenoma. *Am J Surg Pathol*. mars 2014;38(3):364-9.
26. Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MRW, Bipat S, Stoker J, Van Gulik TM. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. sept 2012;85(1017):1255-62.
27. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2 août 2011;8(9):512-22.
28. Kim JY, Lee JM, Han JK, Kim SH, Lee JY, Choi JY, et al. Contrast-enhanced MRI combined with MR cholangiopancreatography for the evaluation of patients with biliary strictures: differentiation of malignant from benign bile duct strictures. *J Magn Reson Imaging*. août 2007;26(2):304-12.
29. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, Rogiers X, Swain P, Thonke F, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am J Gastroenterol*. janv 2004;99(1):45-51.
30. Gleeson FC, Rajan E, Levy MJ, Clain JE, Topazian MD, Harewood GC, et al. EUS-guided FNA of regional lymph nodes in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. mars 2008;67(3):438-43.
31. El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK, El Hajj II, Cote G, House MG, et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy*. nov 2013;45(11):883-9.
32. Malikowski T, Levy MJ, Gleeson FC, Storm AC, Vargas EJ, Topazian MD, et al. Endoscopic Ultrasound/Fine Needle Aspiration Is Effective for Lymph Node Staging in Patients With Cholangiocarcinoma. *Hepatology*. sept 2020;72(3):940-8.
33. Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, Herzog C, Zangos S, Hintze RE, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol*. oct 2006;16(10):2317-25.
34. Tyberg A, Raijman I, Siddiqui A, Arnelo U, Adler DG, Xu MM, et al. Digital Pancreaticobiliary Cholangioscopy for Mapping of Pancreaticobiliary Neoplasia: Can We Alter the Surgical Resection Margin? *J Clin Gastroenterol*. janv 2019;53(1):71-5.
35. Pereira P, Santos S, Morais R, Gaspar R, Rodrigues-Pinto E, Vilas-Boas F, et al. Role of Peroral Cholangioscopy for Diagnosis and Staging of Biliary Tumors. *Dig Dis*. 2020;38(5):431-40.
36. Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, Kishimoto T, Ohtsuka M, et al. Preoperative assessment of longitudinal extension of cholangiocarcinoma with peroral video-cholangioscopy: a prospective study. *Dig Endosc*. mai 2014;26(3):450-7.
37. Téllez-Ávila FI, Bernal-Méndez AR, Guerrero-Vázquez CG, Martínez-Lozano JA, Ramírez-Luna MÁ. Diagnostic yield of EUS-guided tissue acquisition as a first-line approach in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. août 2014;109(8):1294-6.
38. Lee JH, Salem R, Aslanian H, Chacho M, Topazian M. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration of unexplained bile duct strictures. *Am J Gastroenterol*. juin 2004;99(6):1069-73.
39. Wu LM, Jiang XX, Gu HY, Xu X, Zhang W, Lin LH, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of bile duct strictures and gallbladder masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. févr 2011;23(2):113-20.
40. Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, Kane S, Jaffee IM, Shaw RE, et al. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc*. juill 2014;80(1):97-104.
41. Moura DTH, de Moura EGH, Matuguma SE, Dos Santos ME, Moura ETH, Baracat FI, et al. EUS-FNA versus ERCP for tissue diagnosis of suspect malignant biliary strictures: a prospective comparative study. *Endosc Int Open*. juin 2018;6(6):E769-77.

42. Mehmood S, Loya A, Yusuf MA. Biliary Brush Cytology Revisited. *Acta Cytol.* 2016;60(2):167-72.
43. Kobayashi M, Ryozaawa S, Araki R, Nagata K, Tanisaka Y, Fujita A, et al. Investigation of Factors Affecting the Sensitivity of Bile Duct Brush Cytology. *Intern Med.* 1 févr 2019;58(3):329-35.
44. Weber A, von Weyhern C, Fend F, Schneider J, Neu B, Meining A, et al. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 21 févr 2008;14(7):1097-101.
45. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* janv 2015;81(1):168-76.
46. Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Goto H, Hirooka Y. Transpapillary biliary forceps biopsy to distinguish benign biliary stricture from malignancy: how many tissue samples should be obtained? *Dig Endosc.* mai 2012;24 Suppl 1:22-7.
47. Wen LJ, Chen JH, Xu HJ, Yu Q, Liu K. Efficacy and Safety of Digital Single-Operator Cholangioscopy in the Diagnosis of Indeterminate Biliary Strictures by Targeted Biopsies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2 sept 2020;10(9):E666.
48. Gerges C, Beyna T, Tang RSY, Bahin F, Lau JYW, van Geenen E, et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy sampling versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized, multicenter trial (with video). *Gastrointest Endosc.* mai 2020;91(5):1105-13.
49. Almadi MA, Itoi T, Moon JH, Goenka MK, Seo DW, Rerknimitr R, et al. Using single-operator cholangioscopy for endoscopic evaluation of indeterminate biliary strictures: results from a large multinational registry. *Endoscopy.* juill 2020;52(7):574-82.
50. Ogawa T, Ito K, Koshita S, Kanno Y, Masu K, Kusunose H, et al. Usefulness of cholangioscopy-guided mapping biopsy using SpyGlass DS for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study. *Endosc Int Open.* févr 2018;6(2):E199-204.
51. Cholangiocarcinoma Working Group. Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma - Part I: Classification, diagnosis and staging. *Dig Liver Dis.* nov 2020;52(11):1282-93.
52. Hayakawa C, Hoshikawa M, Imura J, Ueno T, Koike J. Bile cytology: A new scoring system for improving diagnostic accuracy. *Diagn Cytopathol.* juill 2019;47(7):641-7.
53. Varadarajulu S, Bang JY, Hasan MK, Navaneethan U, Hawes R, Hebert-Magee S. Improving the diagnostic yield of single-operator cholangioscopy-guided biopsy of indeterminate biliary strictures: ROSE to the rescue? (with video). *Gastrointest Endosc.* oct 2016;84(4):681-7.
54. SFED Ponction sous échoendoscopie. *Acta endoscopica.* 2010;40:45-7.
55. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol.* avr 2014;42(4):338-50.
56. McKinley M, Newman M. Observations on the application of the Papanicolaou Society of Cytopathology standardised terminology and nomenclature for pancreaticobiliary cytology. *Pathology.* juin 2016;48(4):353-6.
57. Avadhani V, Hacıhasanoglu E, Memis B, Pehlivanoglu B, Hanley KZ, Krishnamurti U, et al. Cytologic predictors of malignancy in bile duct brushings: a multi-reviewer analysis of 60 cases. *Mod Pathol.* sept 2017;30(9):1273-86.
58. Chadwick BE, Layfield LJ, Witt BL, Schmidt RL, Cox RNK, Adler DG. Significance of atypia in pancreatic and bile duct brushings: follow-up analysis of the categories atypical and suspicious for malignancy. *Diagn Cytopathol.* avr 2014;42(4):285-91.
59. Layfield LJ, Schmidt RL, Chadwick BE, Esebua M, Witt BL. Interobserver reproducibility and agreement with original diagnosis in the categories « atypical » and « suspicious for malignancy » for bile and pancreatic duct brushings. *Diagn Cytopathol.* oct 2015;43(10):797-801.
60. Liu YJ, Rogers J, Liu YZ, Gui X, Jalikis F, Koch L, et al. Interobserver agreement in pathologic evaluation of bile duct biopsies. *Hum Pathol.* janv 2021;107:29-38.
61. Yeaton P, Kiss R, Deviere J, Salmon I, Bourgeois N, Pasteels JL, et al. Use of cell image analysis in the detection of cancer from specimens obtained during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Clin Pathol.* nov 1993;100(5):497-501.
62. Saraiva MM, Ribeiro T, Ferreira JPS, Boas FV, Afonso J, Santos AL, et al. Artificial intelligence for automatic diagnosis of biliary stricture malignancy status in single-operator cholangioscopy: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* févr 2022;95(2):339-48.
63. Weber A, von Weyhern C, Fend F, Schneider J, Neu B, Meining A, et al. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 21 févr 2008;14(7):1097-101.
64. Dudley JC, Zheng Z, McDonald T, Le LP, Dias-Santagata D, Borger D, et al. Next-Generation Sequencing and Fluorescence in Situ Hybridization Have Comparable Performance Characteristics in the Analysis of Pancreatobiliary Brushings for Malignancy. *J Mol Diagn.* janv 2016;18(1):124-30.
65. Barr Fritcher EG, Kipp BR, Slezak JM, Moreno-Luna LE, Gores GJ, Levy MJ, et al. Correlating routine cytology, quantitative nuclear morphometry by digital image analysis, and genetic alterations by fluorescence in situ hybridization to assess the sensitivity of cytology for detecting pancreatobiliary tract malignancy. *Am J Clin Pathol.* août 2007;128(2):272-9.

66. Singhi AD, Nikiforova MN, Chennat J, Papachristou GI, Khalid A, Rabinovitz M, et al. Integrating next-generation sequencing to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-obtained biliary specimens improves the detection and management of patients with malignant bile duct strictures. *Gut*. janv 2020;69(1):52-61.
67. Andresen K, Boberg KM, Vedeld HM, Honne H, Jebsen P, Hektoen M, et al. Four DNA methylation biomarkers in biliary brush samples accurately identify the presence of cholangiocarcinoma. *Hepatology*. mai 2015;61(5):1651-9.
68. Yang JD, Ghazal H, Aboelsoud MM, Taylor WR, Yab TC, Berger CK, et al. DNA Methylation Markers for Detection of Cholangiocarcinoma: Discovery, Validation, and Clinical Testing in Biliary Brushings and Plasma. *Hepatol Commun*. août 2021;5(8):1448-59.
69. He Q, Cai L, Shuai L, Li D, Wang C, Liu Y, et al. *Ars2* is overexpressed in human cholangiocarcinomas and its depletion increases PTEN and PDCD4 by decreasing microRNA-21. *Mol Carcinog*. avr 2013;52(4):286-96.
70. Bankov K, Döring C, Schneider M, Hartmann S, Winkelmann R, Albert JG, Bechstein WO, Zeuzem S, Hansmann ML, Peveling-Oberhag J, Walter D. Sequencing of intraductal biopsies is feasible and potentially impacts clinical management of patients with indeterminate biliary stricture and cholangiocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Apr 30;9(4):151. doi: 10.1038/s41424-018-0015-6.
71. Ney A, Garcia-Sampedro A, Goodchild G, Acedo P, Fusai G, Pereira SP. Biliary Strictures and Cholangiocarcinoma - Untangling a Diagnostic Conundrum. *Front Oncol*. 2021;11:699401.
72. Dumonceau JM, Delhaye M, Charette N, Farina A. Challenging biliary strictures: pathophysiological features, differential diagnosis, diagnostic algorithms, and new clinically relevant biomarkers - part 1. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820927292.
73. Altman A, Zangan SM. Benign Biliary Strictures. *Semin Intervent Radiol*. déc 2016;33(4):297-306.
74. Otsuka S, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Mizuno T, Yamaguchi J, et al. Benign hilar bile duct strictures resected as perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. oct 2019;106(11):1504-11.
75. Corvera CU, Blumgart LH, Darvishian F, Klimstra DS, DeMatteo R, Fong Y, et al. Clinical and pathologic features of proximal biliary strictures masquerading as hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*. déc 2005;201(6):862-9.
76. Pang L, Hu S, Dai W, Wu S, Kong J. Dilemma of the differential diagnosis of hilar cholangiocarcinoma and benign diseases: a single-center retrospective study. *Carcinogenesis*. 17 avr 2021;42(3):442-7.
77. Tsalis K, Parpoudi S, Kyziridis D, Ioannidis O, Savvala NA, Antoniou N, et al. Klatskin tumors and « Klatskin-mimicking lesions »: our 22-year experience. *Rev Esp Enferm Dig*. févr 2019;111(2):121-8.
78. Tischendorf JJW, Krüger M, Trautwein C, Duckstein N, Schneider A, Manns MP, et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. juill 2006;38(7):665-9.
79. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. mars 2008;134(3):706-15.
80. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. avr 2011;40(3):352-8.
81. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. sept 2012;19(5):536-42.
82. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol*. mai 2007;42 Suppl 18:39-41.
83. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. sept 2012;25(9):1181-92.
84. Lee HE, Zhang L. Immunoglobulin G4-related hepatobiliary disease. *Semin Diagn Pathol*. nov 2019;36(6):423-33.
85. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4 Cholangiopathy. *Int J Hepatol*. 2012;2012:472376.
86. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. janv 2019;26(1):9-42.
87. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. avr 2015;94(15):e680.
88. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. mars 2008;134(3):706-15.
89. Roos E, Hubers LM, Coelen RJS, Doorenspleet ME, de Vries N, Verheij J, et al. IgG4-Associated Cholangitis in Patients Resected for Presumed Perihilar Cholangiocarcinoma: a 30-Year Tertiary Care Experience. *Am J Gastroenterol*. mai 2018;113(5):765-72.

90. Feng L, You Z, Ma D, Yan L, Cheng H, Gou J, et al. Immunoglobulin (Ig) G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed perihilar cholangiocarcinoma: a 10-year experience. *Ann Transl Med.* mars 2021;9(5):415.
91. Hwang HW, Park JS, Jeong S, Lee DH, Choi SJ. Klatskin tumor diagnosed concurrently with IgG4 related sclerosing cholangitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 21 août 2020;99(34):e21936.
92. Oh HC, Kim MH, Lee KT, Lee JK, Moon SH, Song TJ, et al. Clinical clues to suspicion of IgG4-associated sclerosing cholangitis disguised as primary sclerosing cholangitis or hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* déc 2010;25(12):1831-7.
93. Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, et al. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation. *J Gastroenterol.* févr 2011;46(2):269-76.
94. Aoki T, Kubota K, Oka T, Hasegawa K, Hirai I, Makuuchi M. Follicular cholangitis: another cause of benign biliary stricture. *Hepatogastroenterology.* juin 2003;50(51):639-42.
95. Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T, Hamamoto W, Sakamoto Y, Koda H, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 21 janv 2020;26(3):353-65.
96. Harder H, Büchler MW, Fröhlich B, Ströbel P, Bergmann F, Neff W, et al. Extrapulmonary sarcoidosis of liver and pancreas: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 7 mai 2007;13(17):2504-9.
97. Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and bile ducts. *Mayo Clin Proc.* mai 1998;73(5):467-72.
98. Adil H, Semedo A, Kessab A, En-Nouali H, El Fenni J, Abdellaoui M. Tuberculous common bile duct stricture mimicking a cholangiocarcinoma: A case report. *Radiol Case Rep.* juin 2021;16(6):1311-4.
99. Canepa M, Yao R, Nam GH, Patel NR, Pisharodi L. Cytomorphology of intraductal papillary neoplasm of the biliary tract. *Diagn Cytopathol.* sept 2019;47(9):922-6.
100. Munshi AG, Hassan MA. Common bile duct adenoma: case report and brief review of literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* déc 2010;20(6):e193-194.
101. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 15 févr 2003;97(4):934-59.
102. Kawa S, Hamano H, Umemura T, Kiyosawa K, Uehara T. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatol Res.* oct 2007;37 Suppl 3:S487-495.
103. Albores-Saavedra J, Earl D, Klimstra D. Tumors of the Gallbladder, Extrahepatic Bile Ducts, and Vaterian System (AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4. Vol. 23. 2015.

Chapitre 3 : Drainage biliaire



Membres du groupe de travail : A. Belle (Paris), J. Jacques (Limoges), S. Leblanc (Lyon), M. Lewin (Villejuif), M. Ronot (Clichy)

ARGUMENTAIRE

Drainage biliaire en situation curative ou potentiellement curative

L'objectif du drainage biliaire est l'amélioration de la fonction hépatique dans un contexte d'obstacle biliaire. La décision d'un drainage biliaire dans un contexte de CCA potentiellement résecable doit être prise de manière collégiale, car un drainage sous optimal, ou d'éventuelles complications (notamment infectieuses) rendent plus complexe un éventuel geste chirurgical curatif.

Un drainage biliaire, quelles que soient les modalités (radiologique, endoscopique), ne doit pas être réalisé avant le bilan d'extension complet, et l'évaluation de la résecabilité de la lésion primitive. Effectivement, les prothèses biliaires et les drains biliaires percutanés créent des artéfacts sur les examens d'imagerie (TDM, IRM), gênant le bilan d'extension tumorale.

Idéalement, il doit être réalisé après discussion du dossier en réunion de concertation pluri disciplinaire, pour sélectionner la meilleure approche. En situation préopératoire, le drainage sélectif et le choix du segment hépatique doivent être discutés avec un chirurgien hépato-biliaire.

En cas d'urgence (angiocholite) n'ayant pas permis un bilan d'extension optimal ou une discussion avec une équipe chirurgicale de référence, un drainage utilisant du matériel extirpable (prothèses plastiques ou drain biliaire externe) doit être réalisé pour ne pas empêcher une chirurgie curatrice potentielle.

Le drainage biliaire préopératoire concerne des patients sélectionnés. Les indications généralement admises sont : angiocholite ou sepsis d'origine biliaire, ictère et comorbidités (dénutrition, insuffisance hépatique, insuffisance rénale), traitement néoadjuvant prévu. Il est également envisagé en cas d'ictère (bilirubine > 50micromol/l) et de chirurgie extensive prévue, supérieure à 50% du parenchyme hépatique total (exemple :

hépatectomie droite) et/ou d'embolisation portale. En cas d'hépatectomie gauche, le drainage n'est pas nécessaire, et semble augmenter la morbidité pour des raisons infectieuses.

Le drainage biliaire doit être effectué par un opérateur expérimenté en respectant les règles suivantes : 1/ drainage de tout segment opacifié pour limiter les complications infectieuses, 2/ inutilité du drainage d'un segment atrophique, 3/ drainage d'au moins 50% du parenchyme hépatique fonctionnel.

Le drainage biliaire n'augmente pas la morbidité de la chirurgie hépato-biliaire. Dans une étude multicentrique européenne, portant sur 366 patients avec résection hépatique majeure pour CCAp, le drainage biliaire préopératoire ne modifiait pas la mortalité à J90 ni la morbidité globale (respectivement 9 % et 68 % dans le groupe drainage-12 % et 69 % dans le groupe sans drainage)(1). La morbidité propre du drainage était de 33 % (cholangite, hémorragie, pancréatite aiguë, péritonite biliaire).

Concernant les modalités techniques du drainage (approche radiologique percutanée, approche rétrograde endoscopique, nombre/type de prothèses), la littérature scientifique jusqu'à récemment, est de qualité moyenne, avec de nombreuses études monocentriques, souvent rétrospectives, de faibles effectifs, ou des effectifs plus importants mais incluant des tumeurs pancréatiques. Les durées des études, souvent longues, induisent de nombreux biais, dont une hétérogénéité dans les pratiques, avec des résultats difficiles à interpréter. Plusieurs méta-analyses ont été réalisées, avec des résultats controversés. Deux méta-analyses montraient un taux de complication supérieur avec le drainage endoscopique, et un risque plus élevé de conversion, et de cholangite post opératoire(2)(3). Une autre méta-analyse publiée récemment (regroupant 8 études, 692 patients), ne montrait pas de différence significative en termes de succès thérapeutique, de taux de complication et de mortalité à J30 entre le drainage percutané et endoscopique(4).

Plus récemment, un essai randomisé, contrôlé, multicentrique de haute qualité méthodologique a comparé le drainage endoscopique au drainage radiologique chez 54 patients avec CCAp résécables(5). L'étude a été interrompue de façon prématurée en raison d'une mortalité supérieure dans le groupe drainage percutané (41 %, soit 11/27 patients, vs 21 %), tandis que le taux de complications liées au drainage était similaire dans les 2 groupes (63 % vs 67 %), marquées par des cholangites, pancréatites et dysfonctions prothétiques. Ces résultats sont à prendre avec précaution en raison des effectifs de petite taille (27 patients dans chaque groupe), mais il s'agit de la première étude prospective, randomisée dans cette indication précise (exclusion des CCA distaux) et il semble légitime de proposer le drainage endoscopique par des opérateurs expérimentés en cas de CCAp potentiellement opérable en première intention. Cependant les taux de complications liées aux gestes dans les deux groupes confirment que le drainage préopératoire ne doit pas être systématique en cas de CCAp résécable mais être discuté au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Concernant le type de prothèses, en l'absence de diagnostic histologique, ou dans un contexte curatif, ou potentiellement curatif, les prothèses biliaires doivent être extirpables : prothèses plastiques, ou métalliques couvertes pour les tumeurs Klatskin I ou II.

Drainage biliaire en situation palliative

L'objectif en situation palliative est le drainage d'un volume hépatique adéquat (50% ou plus), de manière unilatérale ou bilatérale. L'évaluation par cholangio-IRM permet de préciser la stratégie de drainage, et de sélectionner les segments à drainer. L'indication de drainage biliaire doit être discutée en RCP.

En situation palliative, le drainage radiologique et le drainage endoscopique par voie rétrograde semblent équivalents en termes de succès technique, complications et efficacité, même si les données de la littérature sont assez faibles (études rétrospectives, souvent monocentriques, période longue d'étude)(6). Environ 25 % des patients nécessitaient une autre modalité de drainage après échec de l'approche initiale (endoscopique ou radiologique).

Les prothèses métalliques non couvertes ont montré leur supériorité par rapport aux prothèses plastiques dans les CCAp non résécables, dans un essai randomisé, contrôlé (meilleur succès technique, meilleure survie)(7). Dans 2 méta-analyses, la perméabilité des prothèses métalliques était supérieure à celle des prothèses plastiques (HR 0,73, 0,56-0,93) et le taux de complications moindre avec les prothèses métalliques (OR 2,92, 1,65-5,17)(8) (9). On ne notait pas de différence significative entre un drainage unilatéral ou bilatéral, en termes de succès technique, de complications ou de survie(9).

Les prothèses métalliques définitives ne doivent être utilisées qu'en cas de preuve histologique obtenue et de contre-indication à une prise en charge chirurgicale.

En cas de drainage biliaire rétrograde insuffisant, un drainage complémentaire des voies gauches, sous échographie, par voie transgastrique, ou des voies droites par voie percutanée radiologique, peut être discuté. Le drainage sous EE doit être privilégié en deuxième intention lorsqu'il est possible(10). Il a montré son équivalence au drainage radiologique dans un essai randomisé, en terme de succès technique, avec moins de complications (31% dans le groupe drainage radiologique, versus 9% dans le groupe drainage échographie)(11).

En cas de drainage biliaire rétrograde insuffisant, le dossier doit être discuté avec des équipes bénéficiant de la double compétence en drainage radiologique percutané et échographie pour choisir la voie de drainage complémentaire la plus adaptée pour le patient.



RECOMMANDATIONS

Quelles sont les indications de drainage biliaire en situation (potentiellement) curative ?

En situation (potentiellement) curative, il est recommandé de discuter tout drainage biliaire de manière collégiale en concertation pluridisciplinaire avec un chirurgien hépato-biliaire, un endoscopiste et un radiologue **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de réaliser le drainage biliaire après avoir réalisé le bilan d'extension (scanner TAP et IRM) pour ne pas compromettre l'évaluation de la résecabilité de la lésion **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est probablement recommandé de privilégier la voie endoscopique en cas d'indication de drainage préopératoire **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé d'utiliser des prothèses plastiques extirpables si un drainage préopératoire est indiqué **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

En cas de doute diagnostique ou si la stratégie thérapeutique n'est pas établie (urgence) des prothèses plastiques extirpables doivent être utilisées **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Il n'est pas recommandé de drainer les voies biliaires en cas de cholestase anictérique **Grade 1-** ✓ **Accord fort.**

Quelles sont les modalités de drainage biliaire en situation palliative ?

En situation palliative, il est recommandé de réaliser le drainage biliaire dans un centre spécialisé en pathologie bilio-pancréatique disposant de compétences radiologique et endoscopique **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé d'utiliser des prothèses métalliques non couvertes, en raison d'une durée de perméabilité plus longue **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

En cas de drainage biliaire rétrograde insuffisant ou impossible, le dossier doit être discuté de façon pluridisciplinaire (radiologues/endoscopiques) pour choisir la voie de drainage complémentaire la plus adaptée

pour le patient, radiologique percutanée ou écho-endoscopique (hépatico-gastrostomie) **Avis d'experts**

✓ Accord fort.

Si un drainage percutané est réalisé, il est recommandé d'éviter la pose d'un drain externe définitif **Avis d'experts ✓ Accord fort.**



RÉFÉRENCES

1. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* janv 2013;100(2):274-83.
2. Hameed A, Pang T, Chiou J, Pleass H, Lam V, Hollands M, et al. Percutaneous vs. endoscopic pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma - a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* mai 2016;18(5):400-10.
3. Al Mahjoub A, Menahem B, Fohlen A, Dupont B, Alves A, Launoy G, et al. Preoperative Biliary Drainage in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Safer and More Effective than Endoscopic Biliary Drainage? A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* avr 2017;28(4):576-82.
4. Zhao X qian, Dong J hong, Jiang K, Huang X qiang, Zhang W zhi. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *Dig Endosc.* janv 2015;27(1):137-45.
5. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, Besselink MG, Buis CI, Busch ORC, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* oct 2018;3(10):681-90.
6. O'Brien S, Bhutiani N, Egger ME, Brown AN, Weaver KH, Kline D, et al. Comparing the efficacy of initial percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatography with stenting for relief of biliary obstruction in unresectable cholangiocarcinoma. *Surg Endosc.* mars 2020;34(3):1186-90.
7. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* juill 2012;76(1):93-9.
8. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol.* févr 2017;112(2):260-73.
9. Hong W, Sun X, Zhu Q. Endoscopic stenting for malignant hilar biliary obstruction: should it be metal or plastic and unilateral or bilateral? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* sept 2013;25(9):1105-12.
10. Moole H, Bechtold ML, Forcione D, Puli SR. A meta-analysis and systematic review: Success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(3):e5154.
11. Lee TH, Choi JH, Park DH, Song TJ, Kim DU, Paik WH, et al. Similar Efficacies of Endoscopic Ultrasound-guided Transmural and Percutaneous Drainage for Malignant Distal Biliary Obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* juill 2016;14(7):1011-1019.e3.

Chapitre 4: Chirurgie : résection et transplantation



Membres du groupe de travail : *L. Barbier (Auckland), J. Edeline (Rennes), E. Vibert (Villejuif)*

ARGUMENTAIRE

Cholangiocarcinome **intra-hépatique**

Indications chirurgicales

Résécabilité

La résécabilité d'un CCAi est définie par la résection de toute la maladie en laissant un foie fonctionnel restant suffisant (1), sur le plan du volume, des pédicules glissoniens et du drainage veineux. Moins de 15% des patients présentant un CCAi ont accès à la chirurgie, qui est cependant le traitement permettant la meilleure survie en cas de lésion localisée (2). La taille d'une tumeur et son caractère multifocal ne représentent pas en eux-mêmes des contre-indications à la résection, mais sont des facteurs de mauvais pronostic à pondérer avec d'autres, comme une faible différenciation ou un envahissement ganglionnaire (3). Lorsque plusieurs facteurs de mauvais pronostic sont présents (cf infra), la chirurgie n'apporte pas de bénéfice par rapport à un traitement médical (3, 4). Dans les centres experts, la survie est meilleure, avec notamment moins de résections incomplètes R1 (présence de cellules tumorales au niveau de la limite de résection) et plus de curages ganglionnaires réalisés (5).

Laparoscopie exploratrice

La laparoscopie exploratrice pour vérifier la résecabilité de la tumeur a été proposée (1, 6, 7) particulièrement chez des patients avec des taux de CA19-9 élevés faisant suspecter de la carcinose, ou des envahissements vasculaires majeurs. La laparoscopie exploratrice pourrait permettre d'éviter jusqu'à 1/3 de laparotomies sans résection (6-8), mais il s'agit d'études anciennes dans lesquelles la majorité des patients n'avaient pas eu de TEP-scan ni d'IRM.

Facteurs pronostiques

Les facteurs de mauvais pronostic (2, 9-21) sont : 1/ sur le plan biologique, un taux de CA19-9 élevé, un taux d'ACE élevé, une hypoalbuminémie, le score ALBI, le PNI (prognostic nutritional index), le ratio albumine/GGT et le ratio neutrophiles/lymphocytes ; 2/ sur le plan morphologique, la présence de nodules multiples (>3) ou de nodules satellites (métastase intra-hépatique de moins de 2 cm à moins de 2cm du nodule principal), la grande taille (seuil non consensuel, souvent > 50 mm ou 75 mm), 3/ sur le plan histologique, l'envahissement ganglionnaire, une résection R1 (marge < 1mm), un envahissement vasculaire, le caractère peu différencié et la présence d'engainements péri-nerveux.

L'envahissement ganglionnaire et les marges sont les deux éléments les plus fortement associés à un mauvais pronostic (22).

Un taux de CA19-9 augmenté (>37 UI/L) est associé à un taux plus important d'envahissement ganglionnaire, une moindre probabilité de résection et une survie diminuée (23). Il faut cependant tenir compte de l'absence de spécificité du CA19-9 qui est également augmenté en cas de cholestase.

Les facteurs de mauvais pronostic, pris chacun isolément, en dehors des métastases intra-hépatiques controlatérales ou à distance (viscérale ou ganglionnaire extrarégionale), ne sont pas des contre-indications formelles à la résection (22), mais l'association de plusieurs d'entre eux est corrélée à une survie péjorative (13), devant faire considérer l'option d'un traitement médical.

Morbidité chirurgicale

Le taux de mortalité post-opératoire varie de 3,5 jusqu'à 9% (4, 16, 22, 24) avec un taux de complications majeures entre 15 et 20% (4, 16, 22, 24). En cas de syndrome métabolique (présent chez 35% des patients), le taux de complications majeures et cardio-respiratoires est plus élevé. La survenue de complications, ainsi que leur sévérité, sont associées à une diminution de la survie sans récurrence (SSR)(16)

Récidive

Les données reposent sur des études souvent anciennes, pauci-centriques et observationnelles (faible niveau de preuve). Globalement, la probabilité d'être guéri après chirurgie est de 10% (16). Moins de 10% des patients ont une chirurgie itérative de résection.

• Récidive précoce (dans les deux ans après résection)

Les facteurs associés à la récurrence précoce dans les 6 mois (25) sont l'âge, l'origine ethnique non caucasienne, la cirrhose, les tumeurs multiples, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le statut R1. La récurrence précoce survient plus souvent au niveau du foie (au niveau des marges de résection du foie 24%, à distance de la résection 29%) et à distance en extra-hépatique (15% uniquement en extra hépatique et 32% en intra et extra hépatique)(26).

• Récidive tardive

En Occident, les facteurs de risque de récurrence sont généralement liés à la tumeur. Une hépatite B avec réplique virale active, une cirrhose sous-jacente et une lithiase intra-hépatique sont des facteurs de risque de récurrence tardive ou de second cancer que l'on retrouve dans les séries asiatiques. Une étude suggère un risque moindre de récurrence en cas de CCAi associé à un syndrome métabolique (27), mais le risque de récurrence augmente avec l'indice de masse corporelle, sans diminution de la survie globale (SG)(28). La récurrence tardive survient plus souvent en intra-hépatique, à distance des marges de résection (26).

Au total, le risque de récurrence précoce est lié essentiellement aux caractéristiques tumorales (R1, N+) et le risque de récurrence tardive (> 2 ans) à l'existence d'une hépatopathie sous-jacente justifiant une surveillance prolongée.

Taux de survie

Le LabScore (25) permet de prédire la SG à partir de données biologiques telles que le CA19-9, les plaquettes, l'albumine. Le taux de SG à 5 ans passe de 21% à 55% en fonction des 3 classes déterminées par ce score. Cependant, son impact est limité par le fait que 60% des patients n'avaient pas eu de curage ganglionnaire adapté (défini ci-dessous).

Les patients avec un CA19-9 élevé (>176 IU/mL) et/ou un ACE élevé (>10 ng/mL) ont une SG à un an très diminuée (29).

Le taux de SG à 5 ans après chirurgie varie entre 30% et 41%. La survie est impactée par le stade pTNM (4) : OR 2,1 (1,2-3,5). Dans cette étude rétrospective multicentrique française (4), la survie n'était pas impactée par le statut R1 chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire. En revanche, chez les patients N0, les facteurs indépendants péjoratifs de survie étaient la résection R1 [OR 9,6 (4,5-20,4)] et la présence de nodules satellites [OR 1,9 (1,1-3,2)].

Marges de résection

Le statut R1 étant un facteur de mauvais pronostic impactant la SG et la SSR (30)(cf supra), la résection en marges saines R0 doit être recherchée, avec un taux de survie à 5 ans de 40% (22). Il n'y a pas d'indication à réaliser une résection R2 (4). Il existe un bénéfice à une résection R1 par rapport à l'absence de résection, même si le statut R1 constitue un facteur de mauvais pronostic (20% vs. 0% de survie à 5 ans)(31).

La taille de la marge saine à obtenir varie en fonction des études. Pour Ribero et al (22), il n'y a pas de bénéfice (présence ou type de récurrence) à obtenir une marge saine de 10mm. Certaines études recommandent une marge de 9-10mm (3, 26) car une marge plus faible impacte le risque de récurrence sur la tranche (5, 26).

Enfin, dans la série française de l'Association Française de Chirurgie (4), le statut R est important chez les patients N0 chez qui une marge>5mm doit être recherchée. Chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire, le poids pronostique du statut des marges disparaît.

Curage ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire régional est un facteur pronostique majeur (14) (cf supra). L'envahissement ganglionnaire au-delà du premier relais (pédicule hépatique) a le même poids qu'une métastase viscérale et est une contre-indication à la résection (1).

Le curage ganglionnaire apporte un bénéfice en terme de survie, même lorsqu'il n'y a pas de suspicion

d'envahissement en pré-opératoire (22, 32), d'autant plus que l'envahissement est difficile à déterminer en pré-opératoire (33): le scanner a une sensibilité de 50%, et le TEP-scan a une sensibilité de 31%.

Les auteurs préconisent un curage d'au moins 6 ganglions (34), avec un impact pronostique de l'envahissement d'au moins 3 ganglions.

Dans la plupart des grandes séries, moins de la moitié des patients a un curage ganglionnaire adéquat (11, 27, 35-37). Lorsque le curage est réalisé, la fréquence de l'envahissement ganglionnaire est entre 20 et 37% des cas (11, 14, 22, 37). La probabilité d'envahissement ganglionnaire augmente avec la taille tumorale (22) et dans les sous-types periductal infiltrating et periductal infiltrating + mass forming (38, 39). Son impact pronostique est supérieur à celui associé aux tumeurs multiples ou à un envahissement vasculaire (14)

Une étude rétrospective française (40) a comparé l'abord coelioscopique avec la laparotomie dans la résection des CCAi. Bien qu'il y eût moins de transfusions peropératoires et une durée de séjour plus courte dans le groupe coelioscopie, la proportion de patients ayant un curage ganglionnaire adéquat était bien inférieure dans le groupe coelioscopie (34% vs 73% après appariement par score de prepension).

Transplantation hépatique (TH)

La place de la TH pour les CCAi a été principalement étudiée dans deux contextes différents : en cas de diagnostic fortuit de CCAi sur pièce d'explantation, et pour les CCAi non résécables.

• CCAi de diagnostic fortuit

Les taux de récurrence sont particulièrement faibles en cas de TH pour des « very early » CCAi de moins de 2 cm. Les taux de SG à 3 et 5 ans sont de 84% et 65% dans l'étude de Sapisochin et al (41), avec des taux de récurrence à 3 et 5 ans de 18%. La SG à 5 ans pour les lésions de plus de 2 cm chute à 45%, avec 61% de récurrence.

Dans l'étude de De Martin et al (42) qui s'intéressait aux H-CCA et aux CCAi et comparait résection vs. transplantation, les facteurs de risque de récurrence principaux étaient la taille tumorale, la différenciation tumorale et la résection. Dans le groupe transplantation, la SSR pouvait cependant atteindre 75% à 5 ans chez des patients sélectionnés (taille < 5cm, tumeur bien différenciée, absence de sortie de liste). La différenciation tumorale était le facteur pronostique le plus important, avec des résultats similaires pour les tumeurs de moins de 2 cm et entre 2 et 5cm si la tumeur était bien différenciée.

• CCAi non résécables

Plus récemment, Lunsford et al (43) a proposé le concept de TH pour CCAi localement avancé non résécable après chimiothérapie adjuvante à base de Gemcitabine+cisplatine ou capécitabine, après 6 mois minimum de réponse ou de stabilité tumorale. A 5 ans, le taux de SG était de 83% avec la moitié des patients ayant récidivé.

Hypertrophie du futur foie restant avec la technique ALPPS

La plus grande série de ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) pour CCAi avancé (31 centres, 102 patients)(44) rapporte une augmentation du volume du futur foie restant de 22 à 40%.

La mortalité à 3 mois était de 21% (tous les décès sauf un survenant après la deuxième intervention), et les principales complications étaient l'insuffisance hépatique post-opératoire, l'ascite, l'hémorragie, les complications infectieuses et les fistules biliaires. Les auteurs notaient une diminution de la morbi-mortalité avec le temps. La série de Bednarsch et al (45), plus petite, rapportait un taux de mortalité à 9%.

Des techniques modifiées de l'ALPPS (46) pourraient permettre également de diminuer la morbi-mortalité, mais il n'existe aucune série avec un nombre suffisant de patients.

Cholangiocarcinome péri-hilaire

Indications chirurgicales

Résécabilité

La résécabilité d'un CCAp définie par la résection de toute la maladie en laissant un foie fonctionnel restant suffisant, sur le plan du volume, des pédicules glissoniens et du drainage veineux. Il s'agit le plus souvent d'hépatectomies majeures avec résection de la convergence biliaire, parfois de la bifurcation portale, et rarement d'une artère du foie restant (voir plus bas). Dans la série japonaise de Nagino et al (47), 75% des patients adressés pour CCAp étaient réséqués, mais au prix d'un nombre important de résections vasculaires, plus important que dans les séries européennes où le pourcentage de résection est plus faible. La résection est possible chez les patients Bismuth-Corlette de type 4, même si la résection est plus difficile techniquement, avec des résultats comparables à ceux des Bismuth-Corlette 2 et 3 en termes de morbi-mortalité et survie globale (48).

Laparoscopie exploratrice

La laparoscopie exploratrice a une bonne sensibilité dans la détection de la carcinose péritonéale, et une moins bonne sensibilité pour l'envahissement hilaire local (49, 50). Alors qu'il y a une vingtaine d'années, la laparoscopie exploratrice permettait d'éviter 20 à 40% des laparotomies, ce pourcentage a nettement diminué (14%) avec les techniques plus récentes d'imagerie (IRM et TEP-scan notamment) (7, 51, 52).

Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques de SG (47, 48, 53, 54) sont 1/ sur le plan biologique, un taux de bilirubine pré-opératoire > 50 micromoles/L, 2/ sur le plan chirurgical, le recours aux transfusions per-opératoires et une résection vasculaire combinée, et 3/ sur le plan histologique, l'envahissement ganglionnaire, le statut R1, l'envahissement péri-nerveux, un stade pTNM>T3 et le caractère peu différencié. Comme pour le CCAi l'envahissement ganglionnaire semble le facteur pronostique péjoratif le plus important (47).

Morbidité chirurgicale

Le taux de mortalité post-opératoire dans les séries européennes et américaines est autour de 10 à 14% (48, 54-58). Des séries japonaises récentes rapportent des taux beaucoup plus faibles, inférieurs à 2% (47). Le taux de complications majeures est entre 43% et 68% (47, 57). Les facteurs associés à une morbidité augmentée sont : l'angiocholite pré-opératoire, la clairance du vert d'indocyanine basse, un volume du futur foie restant inférieur à 30%, les pertes sanguines, l'âge, une reconstruction vasculaire, un drainage biliaire incomplet associé à un volume du futur foie restant inférieur à 50%, une hépatectomie droite +/- élargie et un ictère pré-opératoire (bilirubine totale > 50 micromoles/L) non drainé (47, 54, 58).

Dans l'étude rétrospective multicentrique française (55), le taux de mortalité était plus important en cas de résection à droite (14 vs 6%). Le drainage biliaire était associé à une augmentation de la mortalité en cas d'hépatectomie gauche. Une bilirubine >50 µmol/l était un facteur de risque de mortalité en cas de résection à droite.

Taux de survie

Le taux de SG à 5 ans est entre 20 et 30% (47, 54, 59). La survie peut atteindre 41 à 67% à 5 ans pour les patients NOMORO (47, 48).

Marges de résection

Comme pour le CCAi, le statut R1 étant un facteur de mauvais pronostic impactant la SG et la SSR, la résection en marges saines R0 doit être recherchée. Il n'y a pas d'indication à réaliser une résection R2. Il existe un bénéfice à une résection R1 par rapport à l'absence de résection, même si le statut R1 constitue un facteur de mauvais pronostic (54, 59, 60). Sur le plan biliaire, une marge saine est plus ou moins facile à obtenir en fonction de l'anatomie biliaire et de la longueur des canaux biliaires droit et gauche. La marge distale peut être distinguée de la marge radiale (au niveau de la tranche d'hépatotomie ou du pédicule (61); parmi les patients R1, 61% ont une marge radiale positive, ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic. La marge radiale a donc autant d'importance que la marge distale. La résection gauche était plus souvent associée à une marge radiale positive. En cas de marge distale positive en examen extemporané, la résection complémentaire permet d'augmenter la survie (62).

Intérêt de la résection parenchymateuse

De nombreuses études ont montré le bénéfice à la résection parenchymateuse associée, tant sur la survie que sur l'obtention d'une marge R0, y compris pour les types I et II de la classification de Bismuth-Corlette. Les segments I et IVb, en raison de leur drainage biliaire au niveau de la convergence, doivent systématiquement être réséqués.

Intérêt d'associer une duodéno-pancréatectomie céphalique pour obtenir une marge R0 vers le bas

En raison de la morbi-mortalité opératoire, il est rare de proposer une duodéno-pancréatectomie céphalique associée à une résection hépatique majeure pour CCAp. L'obtention d'une marge R0 pose rarement problème vers le bas, sauf cas particuliers ou maladies biliaires diffuses. Dans sa série japonaise, Nagino et al (47), rapportait 13% de duodéno-pancréatectomies céphaliques associées.

Résection de la bifurcation portale

En 2012, l'équipe de Neuhaus et al (56) a proposé une résection monobloc de la bifurcation portale dans les résections droites avec suspicion de contact veineux afin d'augmenter le taux de marges saines circonférentielles et d'obtenir une meilleure SG (58% vs 29% à 5 ans), sans augmentation de la mortalité à 3 mois (11 vs. 12%).

Pour certaines équipes (58), la résection veineuse est associée cependant à une augmentation de la mortalité post-opératoire, ce qui n'est pas retrouvé dans une grande série japonaise (47) qui réalise une résection porte dans 36% des cas.

Enfin, trois méta-analyses (63-65) se sont intéressées aux résultats de la résection porte lorsque la bifurcation porte semble envahie : la résection porte était associée initialement avec une mortalité élevée, mais ce n'est plus le cas après 2007 dans les centres experts. La résection de la bifurcation portale est souvent réalisée pour des tumeurs plus avancées sur le plan oncologique (envahissement ganglionnaire, infiltration péri-nerveuse) et permet d'obtenir des taux de survie identiques.

Résection artérielle

La résection artérielle reste rare dans le cas des CCAi (13% dans la série de Nagino et al(47), car elle signe souvent une tumeur plus avancée sur le plan oncologique, et est associée à une morbidité et mortalité augmentées (63) et à une survie diminuée (66).

Curage ganglionnaire

Comme dans les CCAp, l'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostique péjoratif le plus important (cf supra) (47). Les facteurs associés à l'envahissement ganglionnaire sont l'âge, un taux de CA19-9>200UI/L, la taille tumorale, le stade selon Bismuth et Corlette (22, 67). L'envahissement ganglionnaire est présent chez 40 à 45% des patients (22, 67). Un curage d'au moins 5 ganglions est nécessaire (67).

Transplantation hépatique (TH)

La TH a sa place dans le traitement des CCAp non résecables localement (extension aux canaux biliaires secondaires ou hépatopathie sous-jacente telle qu'une CSP contre-indiquant une hépatectomie majeure) sans extension métastatique, chez des patients jeunes et sélectionnés, après traitement néo-adjuvant selon le protocole « Mayo » (68-70). Les critères UNOS préconisent l'absence d'envahissement ganglionnaire, une diamètre tumoral transversal<3cm, et l'absence de biopsie transpéritonéale.

Le protocole de la Mayo Clinic comprend une chimiosensibilisation avec du 5FU, une radiothérapie externe avec un boost, puis la TH. Une coelioscopie exploratrice peut être proposée avant d'envisager cette séquence thérapeutique lourde de façon à éliminer une carcinose péritonéale. Une laparotomie exploratrice est réalisée juste avant l'inscription sur liste d'attente de greffe avec curage ganglionnaire, de façon à éliminer les patients avec envahissement ganglionnaire sur une analyse histologique définitive. Parmi tous les patients chez qui un projet de greffe est envisagé, 25 à 30% n'iront pas jusqu'à la greffe en raison notamment d'une progression tumorale (68, 71). Leur pronostic rejoint alors celui des patients traités à visée palliative. Les facteurs de risque de sortie du projet (71) sont notamment une masse de plus de 3 cm et un score de MELD supérieur ou égal à 20. Les patients transplantés pour CCAp développé sur CSP ont un meilleur taux de SG, lié à des tumeurs avec des présentations plus favorables (71).

Après TH et chez ces malades sélectionnés avec une tumeur de 3 cm maximum, la SSR peut atteindre 65% avec un taux de SG à 5 ans en intention de traiter à 53% (68).

Les facteurs de risque de récurrence après TH pour CCAp sont l'envahissement de la veine porte et la présence d'une tumeur résiduelle sur l'explant (71). La réponse histologique au traitement néo-adjuvant sur l'explant est corrélée avec la SG et la SSR : 8% des patients ont une réponse complète et 58% ont une réponse marquée entre 1 et 10% (72).

La TH a été proposée selon le même protocole pour les patients présentant un CCA résecable. Pour le moment, les données de la littérature suggèrent que la TH n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à la chirurgie de résection (73). L'étude contrôlée TRANSPHIL qui cherchait à répondre à cette question a été arrêtée en 2020, les résultats de cette étude seront communiqués en 2021.

Hypertrophie du futur foie restant avec la technique ALPPS

Les séries initiales (74, 75) rapportaient une hypertrophie importante du futur foie restant mais avec des taux de mortalité entre 40 et 48% à 3 mois. Des séries de cas plus récentes (76, 77) rapportent une hypertrophie

satisfaisante sans mortalité post-opératoire, notamment avec la technique TIPE-ALPPS (transsection et embolisation transiléocolique).

Place de la chirurgie dans le traitement de l'hépatocholangiocarcinome

Chirurgie de résection de l'hépatocholangiocarcinome (H-CCA)

L'hépatocholangiocarcinome (H-CCA) est une tumeur hépatique rare qui a des caractéristiques à la fois du CHC et du CCAi mass-forming (78).

Les facteurs de risque de l'H-CCA sont les mêmes que pour le CHC (79), notamment les infections par le VHB, le VHC et l'intoxication éthylique.

Ces tumeurs revêtent des caractéristiques à la fois de CCAi (envahissement vasculaire notamment portal, envahissement ganglionnaire (80) et du CHC (AFP augmentée dans 2/3 des cas (81) et développement sur foie de cirrhose dans au moins 2/3 des cas(82, 83).

Les facteurs de mauvais pronostic sont : la taille tumorale, un CA19-9>37UI/L, l'envahissement vasculaire, l'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases intra-hépatiques, la radicalité de la résection, et le stade TNM (84, 87).

Le taux d'envahissement ganglionnaire varie entre 13 et 44% en fonction des séries (87, 88), justifiant la réalisation systématique d'un curage ganglionnaire(85). Les H-CCA sont souvent multiples(89). En cas de tumeur multifocale, une marge supérieure à 1cm permet d'augmenter le taux de survie à 1 an mais le taux de SG à 5 ans est nul (90).

Au total, le comportement biologique et pronostique des H-CCA semble se trouver entre celui des CHC et celui des CCAi , avec des taux de survie plus proches du CCAi (78, 87, 89).

Dans la méta-analyse de Li et al(30) , le taux de récurrence était de 65% (de 38 à 100%) et le taux de SG à 5 ans de 29% (entre 0 et 63%) après résection.

Place de la transplantation

La découverte d'un H-CCA sur la pièce d'explantation peut être fortuite. Un tiers des patients greffés avec un H-CCA ont également un CHC(91).

Après TH, les taux de SSR à 5 ans sont inférieurs dans le groupe H-CCA par rapport au groupe de patients avec des CHC (41 vs 87%)(78). Dans la méta-analyse de Li et al(30), le taux de récurrence est de 54% (14%–93%) et le taux de SG à 5 ans de 41% (16%–73%) après TH. La SG est également inférieure à celle des patients transplantés pour CHC (78).

Dans l'étude de Vilchez et al (92) qui rapporte les résultats à partir de la base UNOS, la SG à 1, 3 et 5 ans dans le groupe H-CCA de 82%, 47% et 40% (identique à celle observée chez les patients ayant un CCAi) était significativement moins bonne que celle observée en cas de CHC (86%, 72%, and 62% p = 0.002).

Certains auteurs se sont intéressés à la TH pour H-CCA très précoces (« very early hepatocholangiocarcinoma », soit une ou 2 lésions de 2 cm ou moins). Chez ces patients très sélectionnés, la récurrence est moindre (13%) avec

une meilleure SG (93% à 5 ans), et donne des résultats qui se rapprochent de la TH pour CHC(91, 93).

Il n'y a pas de bénéfice en termes de survie à la TH par rapport à la résection (30, 91) pour H-CCA. Dans l'étude de De Martin et al(42) qui s'intéressait aux H-CCA et CCAi et comparait résection vs. TH, les principaux facteurs de risque de récurrence étaient la grande taille tumorale, le caractère peu différencié et la résection. Dans le groupe TH, la SSR pouvait cependant atteindre 75% à 5 ans chez des patients sélectionnés (taille < 5cm et tumeur bien différenciée). La différenciation tumorale était le facteur pronostique le plus important, avec des résultats similaires pour les tumeurs de moins de 2 cm et entre 2 et 5 cm si la tumeur était bien différenciée.



RECOMMANDATIONS

Cholangiocarcinome intra-hépatique

Quand opérer un cholangiocarcinome intra-hépatique ?

Il est recommandé de proposer une chirurgie de résection pour les CCAi non métastatiques (hors nodules satellites et ganglions loco-régionaux) en y associant un curage ganglionnaire après évaluation du foie non tumoral et recherche systématique d'une hépatopathie sous-jacente **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

La présence d'un seul facteur pronostique péjoratif (envahissement ganglionnaire régional, taille > 75 mm, CA19-9 et/ou ACE élevé, nodules multiples, statut R1 prévisible) n'est pas une contre-indication à la chirurgie en soi **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Une chirurgie n'est probablement pas recommandée quand plusieurs facteurs pronostiques péjoratifs sont associés **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

En cas de doute persistant sur la résécabilité (cas complexes, doute sur une carcinose péritonéale), une laparoscopie exploratrice peut être proposée **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Quelles sont les marges souhaitées en cas de résection ?

Il est probablement recommandé de viser une marge de 10mm si cela est possible dans les CCAi **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Quel curage ganglionnaire doit être effectué en cas de résection ?

Dans les CCAi, il est fortement recommandé de réaliser un curage ganglionnaire régional d'au moins 6 ganglions, quelle que soit la suspicion d'envahissement sur le bilan pré-opératoire qui est peu sensible **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Quelle est la place de la transplantation hépatique ?

Il n'est probablement pas recommandé de proposer la transplantation hépatique pour CCAi hors étude clinique **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

Cholangiocarcinome péri-hilaire

Quand opérer un cholangiocarcinome péri-hilaire ?

Il est recommandé de proposer une chirurgie de résection pour les CCAp non métastatiques en y associant un curage ganglionnaire après évaluation du foie restant (volume/cholestase) et recherche systématique d'une hépatopathie ou d'une cholangiopathie sous-jacente **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

La chirurgie n'est probablement pas recommandée en présence d'un envahissement ganglionnaire loco-régional et d'un statut R1 prévisible **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

En cas de doute sur la résécabilité, une laparoscopie exploratrice peut être proposée **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Quelles sont les marges souhaitées en cas de résection ?

Il n'est pas recommandé de réaliser une résection R2 pour les CCAp **Grade 1-** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé d'essayer d'obtenir une marge saine R0 pour les CCAp **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de réaliser une résection parenchymateuse, au minimum des segments I et IVb, afin d'augmenter le taux de marges saines pour les CCAp **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il est recommandé de réaliser une résection monobloc de la bifurcation portale en cas de suspicion d'envahissement afin d'augmenter la marge circonférentielle pour les CCAp **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il n'est probablement pas recommandé de réaliser des résections artérielles systématiques ou des duodéno pancréatectomies céphaliques associées pour les CCAp **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

Quel curage ganglionnaire doit être effectué en cas de résection ?

Dans les CCAp, il est probablement recommandé de réaliser un curage ganglionnaire régional d'au moins 5 ganglions **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Quelle est la place de la transplantation hépatique ?

Il est probablement recommandé de proposer la transplantation hépatique en cas de CCAp non résécable sans extension métastatique, chez des patients sélectionnés, notamment avec une taille tumorale <30mm de diamètre transversal et l'absence d'envahissement ganglionnaire après traitement néo-adjuvant défini en centre de transplantation hépatique **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Hypertrophie du futur foie restant avec la technique ALPPS

L'utilisation de la technique ALPPS n'est probablement pas recommandée ; des études sont nécessaires pour évaluer les techniques modifiées (mini-ALPPS, TIPE-ALPPS...) **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

Quelle est la place de la chirurgie dans le traitement de l'hépatocarcinome (H-CCA) ?

Quand opérer un H-CCA ?

Il est recommandé de proposer une chirurgie de résection pour les H-CCA non métastatiques lorsque celle-ci est possible en laissant en place un futur foie fonctionnel restant suffisant et en y associant un curage ganglionnaire **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

Il n'est pas recommandé de proposer une chirurgie de résection pour les H-CCA non métastatiques multifocaux compte tenu d'un mauvais pronostic **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Quelle est la place de la transplantation en cas de H-CCA ?

La transplantation hépatique n'est probablement pas un traitement en première intention du H-CCA **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**



RÉFÉRENCES

1. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17(8):669-80.
2. Amini N, Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Herman JM, Pawlik TM. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. *J Surg Oncol*. 2014;110(2):163-70.
3. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, et al. The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):4020-8.
4. Farges O, Fuks D, Boleslawski E, Le Treut YP, Castaing D, Laurent A, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. *Ann Surg*. 2011;254(5):824-29; discussion 30.
5. Wu L, Tsilimigras DI, Paredes AZ, Mehta R, Hyer JM, Merath K, et al. Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the USA: Facility Type is Associated with Margin Status, Use of Lymphadenectomy and Overall Survival. *World J Surg*. 2019;43(7):1777-87.
6. Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, Carrere N, Sibert A, Vilgrain V, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc*. 2006;20(5):721-5.
7. D'Angelica M, Fong Y, Weber S, Gonen M, DeMatteo RP, Conlon K, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(2):183-9.
8. 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(6):565-74.
9. Conci S, Ruzzenente A, Vigano L, Ercolani G, Fontana A, Bagante F, et al. Patterns of Distribution of Hepatic Nodules (Single, Satellites or Multifocal) in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognostic Impact After Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3719-27.
10. Addeo P, Jedidi I, Locicero A, Faitot F, Oncioiu C, Onea A, et al. Prognostic Impact of Tumor Multinodularity in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(9):1801-9.
11. Doussot A, Gonen M, Wiggers JK, Groot-Koerkamp B, DeMatteo RP, Fuks D, et al. Recurrence Patterns and Disease-Free Survival after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Preoperative and Postoperative Prognostic Models. *J Am Coll Surg*. 2016;223(3):493-505 e2.
12. Groot Koerkamp B, Fong Y. Outcomes in biliary malignancy. *J Surg Oncol*. 2014;110(5):585-91.
13. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1188-95.
14. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3140-5.
15. Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, Frank SM, Pawlik TM. Effect of Relative Decrease in Blood Hemoglobin Concentrations on Postoperative Morbidity in Patients Who Undergo Major Gastrointestinal Surgery. *JAMA Surg*. 2015;150(10):949-56.
16. Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer*. 2015;121(22):3998-4006.
17. Tsilimigras DI, Hyer JM, Moris D, Sahara K, Bagante F, Guglielmi A, et al. Prognostic utility of albumin-bilirubin grade for short- and long-term outcomes following hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis of 706 patients. *J Surg Oncol*. 2019;120(2):206-13.

18. Wang C, Pang S, Si-Ma H, Yang N, Zhang H, Fu Y, Yang G. Specific risk factors contributing to early and late recurrences of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *World J Surg Oncol*. 2019 Jan 3;17(1):2.
19. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Bagante F, Weiss M, Barbon C, et al. Preoperative Risk Score and Prediction of Long-Term Outcomes after Hepatectomy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2018;226(4):393-403.
20. Akgul O, Bagante F, Olsen G, Cloyd JM, Weiss M, Merath K, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *J Surg Oncol*. 2018;118(3):422-30.
21. Jing CY, Fu YP, Shen HJ, Zheng SS, Lin JJ, Yi Y, et al. Albumin to gamma-glutamyltransferase ratio as a prognostic indicator in intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Oncotarget*. 2017;8(8):13: 293-303
22. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, Ponti A, Nuzzo G, Giulini SM, et al. Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients. *Arch Surg*. 2012;147(12):1107-13.
23. Bergquist JR, Ivanics T, Storlie CB, Groeschl RT, Tee MC, Habermann EB, et al. Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment sequencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort analysis. *J Surg Oncol*. 2016;114(4):475-82.
24. Bergeat D, Sulpice L, Rayar M, Edeline J, Merdignac A, Meunier B, et al. Extended liver resections for intrahepatic cholangiocarcinoma: friend or foe? *Surgery*. 2015;157(4):656-65.
25. Tsilimigras DI, Mehta R, Aldrighetti L, Poultides GA, Maithel SK, Martel G, et al. Development and Validation of a Laboratory Risk Score (LabScore) to Predict Outcomes after Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2020;230(4):381-91 e2.
26. Hu LS, Zhang XF, Weiss M, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Recurrence Patterns and Timing Courses Following Curative-Intent Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(8):2549-57.
27. Hobeika C, Cauchy F, Pote N, Rautou PE, Durand F, Farges O, et al. Short- and Long-Term Outcomes of Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma Associated with the Metabolic Syndrome. *World J Surg*. 2019;43(8):2048-60.
28. Merath K, Mehta R, Hyer JM, Bagante F, Sahara K, Alexandrescu S, et al. Impact of body mass index on tumor recurrence among patients undergoing curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma- a multi-institutional international analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(6):1084-91.
29. Moro A, Mehta R, Sahara K, Tsilimigras DI, Paredes AZ, Farooq A, et al. The Impact of Preoperative CA19-9 and CEA on Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(8):2888-901.
30. Li MX, Bi XY, Li ZY, Huang Z, Han Y, Zhao JJ, et al. Impaction of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2016;203(1):163-73.
31. Bartsch F, Baumgart J, Hoppe-Lotichius M, Straub BK, Heinrich S, Lang H. Intrahepatic cholangiocarcinoma - influence of resection margin and tumor distance to the liver capsule on survival. *BMC Surg*. 2020;20:61
32. Yoh T, Cauchy F, Le Roy B, Seo S, Taura K, Hobeika C, et al. Prognostic value of lymphadenectomy for long-term outcomes in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter study. *Surgery*. 2019;166(6):975-82.
33. Adachi T, Eguchi S, Beppu T, Ueno S, Shiraishi M, Okuda K, et al. Prognostic Impact of Preoperative Lymph Node Enlargement in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-Institutional Study by the Kyushu Study Group of Liver Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2269-78.
34. Zhang XF, Xue F, Dong DH, Weiss M, Popescu I, Marques HP, et al. Number and Station of Lymph Node Metastasis After Curative-intent Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Impact Prognosis. *Ann Surg*. 2021;274(6):e1187-e95.
35. Bagante F, Weiss M, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, Maithel SK, et al. Long-term outcomes of patients with intraductal growth sub-type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2018;20(12):1189-97.
36. Jutric Z, Johnston WC, Hoen HM, Newell PH, Cassera MA, Hammill CW, et al. Impact of lymph node status in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma treated by major hepatectomy: a review of the National Cancer Database. *HPB (Oxford)*. 2016;18(1):79-87.
37. Altman AM, Kizy S, Marmor S, Huang JL, Denbo JW, Jensen EH. Current survival and treatment trends for surgically resected intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(5):942-52.
38. Zhang XF, Lv Y, Weiss M, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Should Utilization of Lymphadenectomy Vary According to Morphologic Subtype of Intrahepatic Cholangiocarcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2242-50.
39. Shimada K, Sano T, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, et al. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement. *Surgery*. 2009;145(4):411-6.
40. Hobeika C, Cauchy F, Fuks D, Barbier L, Fabre JM, Boleslawski E, et al. Laparoscopic versus open resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: nationwide analysis. *Br J Surg*. 2021;108(4):419-26.
41. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for «very early» intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*. 2016;64(4):1178-88.

42. De Martin E, Rayar M, Golsse N, Dupeux M, Gelli M, Gnemmi V, et al. Analysis of Liver Resection Versus Liver Transplantation on Outcome of Small Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma in the Setting of Cirrhosis. *Liver Transpl.* 2020;26(6):785-98.
43. Lunsford KE, Javle M, Heyne K, Shroff RT, Abdel-Wahab R, Gupta N, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(5):337-48.
44. Li J, Moustafa M, Linecker M, Lurje G, Capobianco I, Baumgart J, et al. ALPPS for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Did Aggressive Surgery Lead to the Oncological Benefit? An International Multi-center Study. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1372-84.
45. Bednarsch J, Czigan Z, Sharmeen S, van der Kroft G, Strnad P, Ulmer TF, Isfort P, Bruners P, Lurje G, Neumann UP. ALPPS versus two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases--a comparative retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2020 Jun 24;18(1):140.
46. Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, Brusadin R, Lopez-Conesa A, Navarro A, Arevalo-Perez J, et al. Tourniquet-ALPPS is a promising treatment for very large hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget.* 2018;9(46):28267-80.
47. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg.* 2013;258(1):129-40.
48. Ruzzenente A, Bagante F, Olthof PB, Aldrighetti L, Alikhanov R, Cescon M, et al. Surgery for Bismuth-Corlette Type 4 Perihilar Cholangiocarcinoma: Results from a Western Multicenter Collaborative Group. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(12):7719-29.
49. Bird N, Elmasry M, Jones R, Elniel M, Kelly M, Palmer D, et al. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2017;104(4):418-25.
50. Coelen RJ, Ruys AT, Besselink MG, Busch OR, van Gulik TM. Diagnostic accuracy of staging laparoscopy for detecting metastasized or locally advanced perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2016;30(10):4163-73.
51. Tilleman EH, de Castro SM, Busch OR, Bemelman WA, van Gulik TM, Obertop H, et al. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. *J Gastrointest Surg.* 2002;6(3):426-30; discussion 30-1.
52. Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2647-53.
53. Song SC, Choi DW, Kow AW, Choi SH, Heo JS, Kim WS, et al. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ J Surg.* 2013;83(4):268-74.
54. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg.* 2012;147(1):26-34.
55. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2013;100(2):274-83.
56. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, et al. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1602-8.
57. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch OR, van Tienhoven GJ, Lameris JS, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(1):65-71.
58. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, Doussot A, van Klaveren D, Allen PJ, et al. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *J Am Coll Surg.* 2016;223(2):321-31 e1.
59. Kang MJ, Jang JY, Chang J, Shin YC, Lee D, Kim HB, et al. Actual Long-Term Survival Outcome of 403 Consecutive Patients with Hilar Cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2016;40(10):2451-9.
60. Silva MA, Tekin K, Aytakin F, Bramhall SR, Buckels JA, Mirza DF. Surgery for hilar cholangiocarcinoma; a 10 year experience of a tertiary referral centre in the UK. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(5):533-9.
61. Shinohara K, Ebata T, Shimoyama Y, Mizuno T, Yokoyama Y, Yamaguchi J, et al. A Study on Radial Margin Status in Resected Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2021;273(3):572-8.
62. Otsuka S, Ebata T, Yokoyama Y, Mizuno T, Tsukahara T, Shimoyama Y, et al. Clinical value of additional resection of a margin-positive distal bile duct in perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2019;106(6):774-82.
63. Abbas S, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2013;15(7):492-503.
64. Chen W, Ke K, Chen YL. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(5):489-95.
65. Wu XS, Dong P, Gu J, Li ML, Wu WG, Lu JH, et al. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis of comparative studies. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(6):1107-15.

66. van Vugt JLA, Gaspersz MP, Coelen RJS, Vugts J, Labeur TA, de Jonge J, et al. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2018;20(1):83-92.
67. Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, et al. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes. *Ann Surg*. 2013;257(4):718-25.
68. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. 2012;143(1):88-98 e3; quiz e14.
69. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC, Doyle MB, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg*. 2018;267(5):797-805.
70. Moris D, Kostakis ID, Machairas N, Prodromidou A, Tsilimigras DI, Ravindra KV, et al. Comparison between liver transplantation and resection for hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220527.
71. Darwish Murad S, Kim WR, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA, et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2012;56(3):972-81.
72. Lehrke HD, Heimbach JK, Wu TT, Jenkins SM, Gores GJ, Rosen CB, et al. Prognostic Significance of the Histologic Response of Perihilar Cholangiocarcinoma to Preoperative Neoadjuvant Chemoradiation in Liver Explants. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(4):510-8.
73. Croome KP, Rosen CB, Heimbach JK, Nagorney DM. Is Liver Transplantation Appropriate for Patients with Potentially Resectable De Novo Hilar Cholangiocarcinoma? *J Am Coll Surg*. 2015;221(1):130-9.
74. Olthof PB, Huiskens J, Wicherts DA, Huespe PE, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. *Surgery*. 2017;161(4):909-19.
75. Serenari M, Zanello M, Schadde E, Toschi E, Ratti F, Gringeri E, et al. Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012-2014. *HPB (Oxford)*. 2016;18(5):419-27.
76. Balci D, Sakamoto Y, Li J, Di Benedetto F, Kirimker EO, Petrowsky H. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure for cholangiocarcinoma. *Int J Surg*. 2020;82S:97-102.
77. Sakamoto Y, Matsumura M, Yamashita S, Ohkura N, Hasegawa K, Kokudo N. Partial TIPE ALPPS for Perihilar Cancer. *Ann Surg*. 2018;267(2):e18-e20.
78. Gentile D, Donadon M, Lleo A, Aghemo A, Roncalli M, di Tommaso L, et al. Surgical Treatment of Hepatocholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Liver Cancer*. 2020;9(1):15-27.
79. Chantajitr S, Wilarusmee C, Lertsitichai P, Phromsopha N. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: clinical features and prognostic study in a Thai population. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(6):537-42.
80. Zuo HQ, Yan LN, Zeng Y, Yang JY, Luo HZ, Liu JW, et al. Clinicopathological characteristics of 15 patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6(2):161-5.
81. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, Sakamoto Y, Yamasaki S, Shimada K, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(6):283-7.
82. Lee SD, Park SJ, Han SS, Kim SH, Kim YK, Lee SA, et al. Clinicopathological features and prognosis of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma after surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13(6):594-601.
83. Lee JH, Chung GE, Yu SJ, Hwang SY, Kim JS, Kim HY, et al. Long-term prognosis of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma after curative resection comparison with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(1):69-75.
84. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer*. 2002;94(7):2040-6.
85. Kim KH, Lee SG, Park EH, Hwang S, Ahn CS, Moon DB, et al. Surgical treatments and prognoses of patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(3):623-9.
86. Kim SH, Park YN, Lim JH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. Characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and comparison with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):976-81.
87. Yin X, Zhang BH, Qiu SJ, Ren ZG, Zhou J, Chen XH, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features, treatment modalities, and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2869-76.
88. Portolani N, Baiocchi GL, Coniglio A, Piardi T, Grazioli L, Benetti A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a Western experience. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):1880-90.
89. Koh KC, Lee H, Choi MS, Lee JH, Paik SW, Yoo BC, et al. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Am J Surg*. 2005;189(1):120-5.
90. Ma KW, Chok KSH. Importance of surgical margin in the outcomes of hepatocholangiocarcinoma. *World J Hepatol*. 2017;9(13):635-41.

91. Jung JH, Lee HJ, Lee HS, Jo JH, Cho IR, Chung MJ, et al. Benefit of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2017;23(18):3301-8.
92. Vilchez V, Shah MB, Daily MF, Pena L, Tzeng CW, Davenport D, et al. Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: an analysis of the UNOS database. *HPB (Oxford).* 2016;18(1):29-34.
93. Sapisochin G, Rodriguez de Lope C, Gastaca M, Ortiz de Urbina J, Suarez MA, Santoyo J, et al. «Very early» intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant.* 2014;14(3):660-7.

Chapitre 5 : Traitements loco-régionaux



Membres du groupe de travail : A. Belle (Paris), J. Edeline (Rennes), F. Huguet (Paris), J. Jacques (Limoges), S. Leblanc (Lyon), M. Lewin (Villejuif), M. Ronot (Clichy), V. Venderly (Bordeaux)

Radiologie interventionnelle

ARGUMENTAIRE

Les traitements loco-régionaux (TLR) hépatiques comprennent différentes techniques ablatives (radiofréquence, micro-ondes, électroporation irréversible, cryoablation et par extension radiothérapie stéréotaxique), et des traitements intra-artériels (embolisation, chimioembolisation, radioembolisation, injection intra-artérielle de chimiothérapie) qui ont des mécanismes d'action différents. Ils sont proposés aux patients ayant un CCAi non résecable, soit en première intention ou après progression tumorale sous traitement par chimiothérapie systémique.

Le niveau de preuve quant à l'efficacité et au bénéfice oncologique de ces traitements est faible, les données disponibles étant extraites de séries hétérogènes (sélection des patients, place du TLR dans la stratégie thérapeutique, variabilité des techniques employées, nombreux critères de jugement), analysées le plus souvent de manière rétrospective. Une revue systématique récente de Edeline et coll. publiée en septembre 2021 fait l'état des lieux le plus complet de la littérature disponible(1). Les auteurs identifient 93 études (101 cohortes, 3390 patients) évaluant une variété de TLR dans le traitement du CCAi. Au total, 69 (74 %) étaient rétrospectives, 70 (75 %) étaient monocentriques, 86 (93 %) n'incluaient pas de groupe témoin adéquat, et 18 (19 %) n'étaient disponibles que sous la forme d'un résumé. Une seule étude était un essai contrôlé randomisé, mais les résultats n'étaient disponibles que sous forme d'un résumé.

Dans l'ensemble, les auteurs concluaient que 79 études (85 %) présentaient un risque de biais élevé, 14 (15 %) un risque de biais intermédiaire et aucune étude n'avait un risque de biais faible. Le nombre médian de patients

par cohorte de traitement incluse était de 25 et variait de 10 à 183. Les caractéristiques des patients différaient selon les modalités de traitement (chimiothérapie ou chirurgie antérieure), la taille et le nombre des tumeurs traitées, la présence d'une invasion macrovasculaire ou d'une maladie extrahepatique.

Données et études disponibles

La revue de Edeline et coll. identifie :

- 15 cohortes de patients traités par une technique d'ablation (645 patients). La radiofréquence était le TLR le plus utilisé (7/15 cohortes). Aucune chimiothérapie systémique concomitante n'était utilisée.
- 27 cohortes de patients traités par radioembolisation (1232 patients). Une chimiothérapie systémique concomitante était administrée chez 30 % des patients
- 22 cohortes de patients traités par chimioembolisation (1145 patients). La chimioembolisation conventionnelle était le plus souvent utilisée (7/19 études) devant les billes chargées (6/19 études). Une chimiothérapie systémique concomitante était administrée chez 74% des patients.
- 16 cohortes de patients traités par infusion intra-artérielle de chimiothérapie (331 patients). Les molécules étaient variées (floxuridine, FUDR, gemcitabine, etc) et une chimiothérapie concomitante était administrée chez 96% des patients.

Résultats

Les résultats disponibles sont très hétérogènes. Il convient d'analyser les ablations à part car les critères d'évaluation sont différents. Les résultats ci-dessous sont présentés sous la forme de données groupées et pondérées extraites des cohortes de patients décrites ci-dessus.

- Les techniques d'ablation sont associées à un taux de réponse complète globale de 94%, et à une SG moyenne de 30,2 mois (IC à 95 % : 21,8–38,6). Ces résultats sont proches de ceux des séries chirurgicales mais les populations traitées sont différentes. L'ablation intéresse des tumeurs plus petites, et est souvent réalisée après chirurgie antérieure (51 % dans la revue de Edeline et coll.) et plus fréquemment chez les patients atteints d'une cirrhose, ou non opérables (comorbidité, fragilité).
- Les traitements intra-artériels sont associés à des taux de réponse objective de 23 %, 26 % et 41 % pour la radioembolisation, la chimioembolisation et l'infusion intra-artérielle de chimiothérapie, respectivement. La survie sans progression moyenne est estimée à 7,8, 15,0 et 10,1 mois respectivement, et la survie globale moyenne à 14,1, 15,9 et 21,3 mois, respectivement. La comparaison des différents traitements intra-artériels est rendue difficile, ici encore, par la grande hétérogénéité des populations incluses. Notons que les résultats du seul essai randomisé comparant gemcitabine-cisplatine combiné avec une chimioembolisation aux billes chargées à l'irinotécan versus gemcitabine-cisplatine sont prometteurs en faveur de la combinaison : le taux de résection/ablation secondaire était plus élevé (25 % contre 8 %, $P < 0,005$), la SG moyenne plus longue (33,7 vs 12,6 mois, $p = 0,048$).

Traitements endoscopiques de destruction tumorale (PhotoThérapie Dynamique, Radiofréquence endobiliaire)

ARGUMENTAIRE

La photothérapie dynamique et la radiofréquence endo-biliaire sont deux traitements de destruction endoscopique par CPRE pour le traitement des CCAp.

Concernant la photothérapie dynamique, deux essais randomisés anciens (2005 et 2003) avaient suggéré un bénéfice en termes de SG de cette technique par rapport au drainage biliaire seul(2)(3). Cependant, les bras contrôles étaient sans chimiothérapie, la preuve histologique n'était pas systématique et la qualité du drainage biliaire était discutable.

L'Étude PHOTOSTENT 2 de méthodologie plus rigoureuse (preuve histologique chez tous les patients inclus et protocole de drainage biliaire efficace) publiée en 2018 a montré une SG plus basse dans le groupe traité par photothérapie dynamique + prothèses biliaires vs prothèses biliaires + chimiothérapie classique (4). Cette étude a conduit à l'abandon de cette technique en France.

Peu d'études sont disponibles concernant la radiofréquence endobiliaire. Les résultats sont satisfaisants en termes de faisabilité et de profil de sécurité dans une méta-analyse récente (5). Seuls deux essais randomisés aux résultats discordants sont publiés.

Le premier publié en 2018 suggérait une augmentation de la SG des patients avec CCAp non résécable traités par prothèses plastiques + radiofréquence par rapport au groupe traité par des prothèses plastiques seuls(6). L'absence de traitement oncologique et le drainage biliaire par des prothèses plastiques rendent difficiles l'extrapolation de ces résultats.

La deuxième étude publiée plus récemment (2020) combinait le drainage par prothèses métalliques non couvertes à la radiofréquence versus un drainage par prothèses métalliques. Il n'existait pas de différence significative concernant l'objectif principal (perméabilité des prothèses) ni pour les objectifs secondaires (SG, complications, perméabilité des prothèses à 90 jours). Le calcul du nombre de sujets nécessaires était toutefois discutable tout comme le mélange de CCAp distaux et de tumeurs de la tête du pancréas (7).

Ces données ne plaident pas pour l'utilisation des traitements de destruction tumorale par voie endoscopique en première intention. Ces traitements alternatifs ne doivent être proposés que dans des essais cliniques.

Radiothérapie

ARGUMENTAIRE

CCA non opérables

Les données proviennent majoritairement d'études rétrospectives comparatives ou non, qui incluent à la fois des CCAi et CCAe. Dans ces séries, la radiothérapie est délivrée en fractionnement classique avec une dose totale comprise entre 45 et 54 Gy, souvent associée à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5FU, avec une toxicité acceptable. Les SG médianes varient de 11 à 15 mois selon les séries.

Deux études rétrospectives à partir des registres nationaux (Surveillance Epidemiology End Results) concluent à un bénéfice de la radiothérapie :

- l'étude de Torgeson a inclus 2996 patients porteurs de CCAe et montre un bénéfice en SG médiane 14,5 mois pour les patients traités par chimioradiothérapie versus 12,6 mois pour les patients traités par chimiothérapie seule, $p < 0.001$) (8).
- l'étude de Liu a inclus 1706 patients porteurs de CCAi non résécables entre 2010 et 2013 et a montré un bénéfice en termes de survie spécifique pour les patients traités par radiothérapie (9).

En France, l'étude de phase 2 randomisée FFCD 9902 a comparé une chimiothérapie par Gemox à une chimiothérapie suivie de chimioradiothérapie. Cette étude a inclus 34 patients et n'a pas atteint le nombre de patients prévus en raison de difficultés de recrutement. Elle n'a pas montré de différence significative en termes de survie sans progression : 11,0 et 5,8 mois (HR : 0,65 [IC : 0,32- 1,33]) ni de SG : 19,9 et 13,5 mois (HR : 0,69 [IC : 0,31-1,55]) entre les deux bras de traitement chimiothérapie et radio-chimiothérapie (10).

De façon intéressante, l'étude rétrospective observationnelle de Tao a montré sur 79 patients traités par radiothérapie un bénéfice clinique à 3 ans associé au niveau de dose délivrée avec un seuil à 80,5 Gy (dose biologiquement équivalente) : meilleure SG à 3 ans (73% vs. 38%, $p=0,017$) et meilleur taux de contrôle local à 3 ans (78% vs. 45%, $p=0,04$) (11). Ce niveau de dose n'est pas atteignable en radiothérapie conformationnelle standard mais est possible par radiothérapie stéréotaxique, protonthérapie ou en associant un complément de dose par curiethérapie biliaire à la chimioradiothérapie conformationnelle standard.

• Curiothérapie biliaire en complément de dose après chimio-radiothérapie

Plusieurs études rétrospectives suggèrent un effet sur le contrôle local d'un complément de dose en curiethérapie. L'étude la plus importante, rétrospective comparative avec score de propension a inclus 209 patients traités par radiothérapie ou radiothérapie + curiethérapie et a montré un bénéfice sur le contrôle local en faveur du complément de dose en curiethérapie (RT+BT = 65 % ; RT: 35% ($p=0.09$)) sans différence de survie globale (12).

• Stéréotaxie

Le nombre de publications de radiothérapie stéréotaxique augmente de manière exponentielle sur les dernières années (18 études sur les 10 dernières années et une méta-analyse de 10 études (13)). Cette méta-analyse incluant 231 patients a montré un contrôle local à un an de 83% (95% CI: 76–89%), une SG à un an de 57% (range:

45–58%) pour les CCAi, 81% (range: 80–83%) pour les CCAe. La toxicité reste faible pour les CCAi, alors que les contraintes de dose aux organes creux digestifs peuvent être limitantes pour les CCAe.

• Protonthérapie

Six études de protonthérapie avec des doses biologiquement équivalentes comprises entre 68 et 76 Gy ont montré des taux de contrôle local équivalents aux études de stéréotaxie.

Au cours de la prise en charge des patients traités pour un CCAe, les épisodes d'obstruction de prothèse biliaire sont fréquents. Quelques études rétrospectives montrent un allongement de la durée de perméabilité de la prothèse biliaire avec radiothérapie (externe ou curiethérapie) à des doses limitées comprises entre 40 et 50 Gy.

Traitement péri-opératoire des CCAp

a. Néoadjuvant

La chimioradiothérapie néoadjuvante a été étudiée soit avant résection, soit avant TH.

La chimioradiothérapie avant la chirurgie a été évaluée dans trois études anciennes, conduisant à des taux de résection R0 compris entre 83% et 100%. Nelson et al ont comparé rétrospectivement les patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante versus adjuvante. Dans cette étude, la chimioradiothérapie néoadjuvante entraînait une tendance à l'amélioration de la SG (taux de SG à 5 ans 53% vs 23%, $p = 0,16$) et des taux similaires de morbidité chirurgicale de grade 2-3 (14).

La radiothérapie néoadjuvante a également été étudiée en association avec une TH chez des patients atteints de CCAp dans de petites études monocentriques, par curiethérapie, radiothérapie stéréotaxique ou chimioradiothérapie concomitante. Dans une étude multicentrique américaine publiée par Darwish Murad et al, 293 patients avec un CCAp étaient traités par radiothérapie néoadjuvante suivie d'une TH (15). Le taux de survie sans récurrence post-TH à 5 ans était de 65%. Cette stratégie thérapeutique est en cours d'évaluation prospective dans l'essai de phase III TRANSPHIL (NCT02232932).

b. Adjuvant

Les études consacrées à la radiothérapie adjuvante des CCAp sont en grande majorité rétrospectives, avec un faible niveau de preuve et des résultats contradictoires. Dans l'essai de phase II non randomisée SWOG S0809 (16), 79 patients avec un CCAp ou un carcinome de la vésicule biliaire recevaient chimiothérapie adjuvante par gemcitabine plus capécitabine suivie d'une chimioradiothérapie adjuvante avec capécitabine concomitante. La survie globale médiane était de 35 mois. Le statut des marges de résection (R0 ou R1), n'influençait pas le pronostic. Pour mémoire, la SG médiane était de 51 mois dans le bras capécitabine adjuvante dans l'essai de phase III BILCAP (17).

La méta-analyse de Horgan et al publiée dans le JCO en 2012 portait sur 20 études menées entre 1960 et 2010 incluant 6712 patients (18). Les auteurs concluaient à un bénéfice en SG à la limite de la significativité d'un traitement adjuvant quel qu'il soit (chimiothérapie, radiothérapie ou chimioradiothérapie) par rapport à la chirurgie seule ([HR] : 0,74 ; $p=0,06$). Le bénéfice de la chimiothérapie et de la chimioradiothérapie était significativement supérieur à celui de la radiothérapie seule ([OR] : 0,39, 0,61, et 0,98, respectivement ; $p=0,02$). Le bénéfice du

traitement adjuvant devenait significatif en cas de statut N+ ([OR] : 0,49 ; p=0,004) ou R1 ([OR] : 0,36 ; p=0,002). Une seconde méta-analyse publiée en 2020 a inclus 21 études avec 1465 patients et concluait également à un bénéfice en termes de SG à 5 ans et de contrôle local pour les patients avec envahissement ganglionnaire ou marge positive (19). Ces résultats sont à prendre avec précaution du fait de la nature rétrospective de la majorité des études. Chimiothérapie et chimioradiothérapie adjuvantes n'ont jamais été comparées par un essai prospectif.



RECOMMANDATIONS

Quelle est la place des traitements loco-régionaux de radiologie interventionnelle dans la prise en charge d'un cholangiocarcinome ?

Il n'est pas recommandé de réaliser un traitement intra-artériel seul si les traitements standards sont possibles **Grade 1-** ✓ **Accord fort.**

L'ablation percutanée peut être envisagée pour les lésions uniques < 3 cm si la résection chirurgicale n'est pas possible **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Un traitement intra-artériel peut être envisagé chez les patients atteints de CCAi non résécable sans maladie extra-hépatique, en association avec une chimiothérapie systémique de première ligne **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Un traitement intra-artériel seul peut être discuté en traitement de recours après échec des traitements standards systémiques en l'absence de progression extra-hépatique **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Il n'est pas recommandé de proposer un traitement radiologique interventionnel pour un CCAp **Grade 1-** ✓ **Accord fort.**

Quelle est la place des traitements endoscopiques de destruction tumorale ?

Les traitements endoscopiques de destruction tumorale (photothérapie dynamique ou radiofréquence endobiliaire) ne sont pas recommandés et doivent être proposés uniquement dans le cadre d'essais cliniques **Grade 1-** ✓ **Accord fort.**

Quelle est la place de la radiothérapie dans le traitement des CCA non opérables ?

Il n'est probablement pas recommandé de proposer de la chimioradiothérapie conventionnelle hors essai thérapeutique chez les patients atteints de CCAi ou CCAp non résécables **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

La radiothérapie stéréotaxique peut être envisagée pour des CCAi uniques <5 cm si la résection chirurgicale n'est pas possible **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Quelle est la place de la radiothérapie dans le traitement péri-opératoire des CCAp ?

Il n'est probablement pas recommandé de proposer de la radiothérapie en situation néo-adjuvante chez les patients atteints de CCAp, hors contexte de transplantation **Grade 2-** ✓ **Accord fort.**

La chimio-radiothérapie adjuvante peut être discutée dans le cadre de RCP spécialisée pour les patients opérés d'un CCAp en cas de résection R1 après une phase de chimiothérapie **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**



RÉFÉRENCES

1. Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, Jacobs T, Hubner RA, Palmer D, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev.* sept 2021;99:102258.
2. Ortner MEJ, Caca K, Berr F, Liebetrueth J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology.* nov 2003;125(5):1355-63.
3. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* nov 2005;100(11):2426-30.
4. Pereira SP, Jitlal M, Duggan M, Lawrie E, Beare S, O'Donoghue P, et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *ESMO Open.* 2018;3(5):e000379.
5. Sofi AA, Khan MA, Das A, Sachdev M, Khuder S, Nawras A, et al. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* avr 2018;87(4):944-951.e1.
6. Yang J, Wang J, Zhou H, Zhou Y, Wang Y, Jin H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy.* août 2018;50(8):751-60.
7. Kang H, Chung MJ, Cho IR, Jo JH, Lee HS, Park JY, et al. Efficacy and safety of palliative endobiliary radiofrequency ablation using a novel temperature-controlled catheter for malignant biliary stricture: a single-center prospective randomized phase II TRIAL. *Surg Endosc.* janv 2021;35(1):63-73.
8. Torgeson A, Lloyd S, Boothe D, Cannon G, Garrido-Laguna I, Whisenant J, et al. Chemoradiation Therapy for Unresected Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol.* déc 2017;24(13):4001-8.
9. Liu J, Zhong M, Feng Y, Zeng S, Wang Y, Xu H, et al. Prognostic Factors and Treatment Strategies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma from 2004 to 2013: Population-Based SEER Analysis. *Transl Oncol.* nov 2019;12(11):1496-503.
10. Phelip JM, Vendrely V, Rostain F, Subtil F, Jouve JL, Gasmi M, et al. Gemcitabine plus cisplatine versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer.* nov 2014;50(17):2975-82.
11. Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, Javle MM, Aloia TA, Shroff RT, et al. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol.* 20 janv 2016;34(3):219-26.
12. Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Kanesaka N, Tamamoto T, et al. Impact of intraluminal brachytherapy on survival outcome for radiation therapy for unresectable biliary tract cancer: a propensity-score matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2014;89(4):822-9.
13. Frakulli R, Buwenge M, Macchia G, Cammelli S, Deodato F, Cilla S, et al. Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: a systematic review. *Br J Radiol.* mai 2019;92(1097):20180688.
14. Nelson JW, Ghafoori AP, Willett CG, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM, et al. Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2009;73(1):148-53.
15. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* juill 2012;143(1):88-98.e3; quiz e14.

16. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol.* 20 août 2015;33(24):2617-22.
17. 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.* mai 2019;20(5):663-73.
18. 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.* 1 juin 2012;30(16):1934-40.
19. Ren B, Guo Q, Yang Y, Liu L, Wei S, Chen W, Tian Y. A meta-analysis of the efficacy of postoperative adjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Radiat Oncol.* 2020 Jan 15;15(1):15.

Chapitre 6 : Traitements systémiques



Membres du groupe de travail : *J. Edeline (Rennes), D. Malka (Villejuif), C. Neuzillet (Saint Cloud)*

Situation adjuvante

Un ancien essai randomisé, méthodologiquement critiquable, a suggéré un bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU continu plus mitomycine C puis 5FU oral dans le sous-groupe des patients opérés d'un cancer de la vésicule biliaire (SG à 5 ans de 26% vs 14%, $p=0,04$). En revanche, l'analyse de tous les patients avec cancer biliaire ne montrait pas de bénéfice de la chimiothérapie (1).

Une méta-analyse sur les données publiées de 20 études (essentiellement rétrospectives ou de registres) entre 1960 et 2010 (6712 patients) a montré un bénéfice de SG à la limite de la significativité d'un traitement adjuvant quel qu'il soit (chimiothérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie) par rapport à la chirurgie seule pour tous les types de cancer biliaire (ratio de risque [HR] : 0,74 ; $p=0,06$). Le bénéfice de la chimiothérapie et de la radio-chimiothérapie était significativement supérieur à celui de la radiothérapie seule (odds ratio [OR] : 0,39, 0,61, et 0,98, respectivement ; $p=0,02$). Le bénéfice du traitement adjuvant était également plus marqué en cas de statut N+ (OR : 0,49 ; $p=0,004$) ou R1 (OR : 0,36 ; $p=0,002$) (2).

Les résultats de quatre essais randomisés de phase III ont été plus récemment publiés ou présentés :

- L'essai asiatique BCAT a randomisé 225 patients entre chimiothérapie adjuvante intraveineuse par gemcitabine (6 mois) et surveillance seule (3). La SSR (critère de jugement principal) n'a pas été significativement supérieure dans le bras gemcitabine (médiane : 36,0 vs. 39,9 mois ; HR : 0,93 ; $p=0,69$), de même que la SG (62,3 vs 63,8 mois ; HR : 1,01 ; $p=0,96$) ;

- L'essai français PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI a randomisé 196 patients entre chimiothérapie adjuvante intraveineuse par GEMOX (12 cycles soit 6 mois) et surveillance seule (4). La SSR (critère de jugement principal) n'a pas été significativement supérieure dans le bras GEMOX (médiane : 30,4 vs. 18,5 mois ; HR : 0,88 ; p=0,48), de même que la SG (75,8 vs. 50,8 mois ; HR : 1,08 ; p=0,74) ;
- L'essai britannique BILCAP a randomisé 447 patients entre chimiothérapie adjuvante orale par capecitabine (1250 mg/m² x 2/jour, 2 semaines sur 3 ; 8 cycles soit 6 mois) et surveillance seule (5). La tolérance a été bonne, sans effet délétère sur la qualité de vie. Le bénéfice de SG (critère de jugement principal) n'a pas atteint la significativité statistique en analyse primaire (médiane : 51,1 vs. 36,4 mois ; HR : 0,81 ; p=0,097), mais l'a atteint après ajustement selon le sexe, le statut ganglionnaire et le grade histologique (HR : 0,71 ; p=0,01). La SSR (critère de jugement secondaire) était significativement améliorée (médiane : 24,4 vs. 17,5 mois ; HR : 0,75 ; p=0,033) ; toutefois, le bénéfice n'était significatif que pendant les 24 premiers mois suivant la chirurgie ;
- Les résultats de l'essai contrôlé randomisé de phase III japonais ASCOT, comparant chez 440 patients le S-1 (une fluoropyrimidine orale très utilisée en Asie, mais non validée en population européenne) à la surveillance après résection à visée curative d'un cancer biliaire, ont été récemment présentés en congrès, mais non encore publiés. Les résultats sont positifs sur l'objectif principal de SG (HR=0.69, IC 95% 0.51-0.94), avec une survie à 3 ans de 77% vs 68%. La SSR n'était, elle, pas améliorée de façon statistiquement significative (HR=0.80, IC 95% 0.61-1.04), avec une SSR à 3 ans de 62% vs 51%. La toxicité était essentiellement hématologique. Cette étude, bien que non transposable en population européenne, renforce le rationnel de l'utilisation d'une fluoropyrimidine en traitement adjuvant.

Traitements de première ligne

Les résultats des essais randomisés disponibles sont en faveur de la supériorité d'une bi-chimiothérapie comportant un platine, principalement avec gemcitabine, sur une monothérapie par fluoropyrimidine ou gemcitabine ou sur les meilleurs soins de support exclusifs :

- Dans un essai de phase III scandinave chez 90 patients avec cancer biliaire ou pancréatique avancé, une chimiothérapie par 5FU et acide folinique (plus étoposide chez les patients en bon état général) n'a pas été significativement supérieure aux soins de support exclusifs dans le sous-groupe des patients avec cancer biliaire, et la toxicité a été importante (grade 3-4 : 41%) (6).
- Un essai de phase III monocentrique indien chez 81 patients avec carcinome de la vésicule biliaire avancé a montré un bénéfice de SG d'une association gemcitabine-oxaliplatine par rapport aux soins de support exclusifs, mais aussi par rapport à une association 5FU-acide folinique (9,5, 4,5 et 4,6 mois respectivement, p=0,039) (7).
- Un essai randomisé de phase II italien a montré la supériorité d'une association 5FU, acide folinique et oxaliplatine (schéma FOLFOX) par rapport à une association 5FU-acide folinique (schéma LV5FU2) (survie globale : 13,0 vs 7,5 mois ; p=0,001) (8).

Dans une revue systématique de 104 études de chimiothérapie de première ligne rapportées entre 1985 et 2006 (5 à 65 patients par étude, 2810 patients analysés au total) et toutes non randomisées sauf trois (deux de phase II et une de phase III sur 47 patients), les taux de réponse objective et de contrôle tumoral les plus élevés étaient obtenus avec les schémas associant gemcitabine et platine (cisplatine ou oxaliplatine) (9). Une actualisation des données portant sur 6337 patients inclus dans 161 études, avec une extension aux thérapies ciblées a été publiée en 2014 par les mêmes auteurs (10). L'analyse groupée montrait des taux de réponse objective et de

contrôle tumoral de respectivement 26% et 63%, et des médianes de survie sans progression et de survie globale de 5,3 mois et 9,5 mois chez les patients traités par un schéma gemcitabine-platine.

L'essai de phase III britannique ABC-02 a montré chez 410 patients (PS ECOG 0-1 : 88% et bilirubinémie totale < 1,5 N) la supériorité de l'association cisplatine-gemcitabine (CISGEM, cisplatine 25 mg/m², gemcitabine 1000 mg/m², jours 1 et 8, toutes les 3 semaines) administrée pendant 24 semaines sur la gemcitabine seule (survie globale : 11,7 vs. 8,1 mois ; HR : 0,64 ; IC : 0,52-0,80 ; p < 0,001), indépendamment du stade (localement avancé ou métastatique) et de la localisation du cancer biliaire (11) . A noter qu'en analyse de sous-groupes, la bichimiothérapie n'apportait un bénéfice significatif que chez les patients PS 0-1. La tolérance de la combinaison était acceptable, et la faible dose unitaire de cisplatine (25 mg/m² à J1 et J8, J1 = J21) ne requiert qu'une hydratation réduite. Ces résultats ont été confortés par ceux de l'essai randomisé de phase II japonais BT-22 chez 84 patients , repris avec ABC-02 dans une analyse groupée (12,13). A noter que la durée d'administration double dans l'essai BT-22 (48 semaines) n'a pas semblé améliorer les résultats.

Le schéma GEMOX a été étudié dans de nombreuses études, dont plusieurs essais prospectifs (14-16). Dans une revue systématique de 33 études portant sur 1470 patients, les médianes de SG étaient de 9,7 mois dans le groupe CISGEM et de 9,5 mois dans le GEMOX et les médianes de survie sans progression de 6,3 et 4,9 mois, respectivement (17). La chimiothérapie par CISGEM était associée à une toxicité significativement supérieure (asthénie, diarrhée, toxicité hépatique et hématologique). Un essai randomisé de phase III indien de non-infériorité a comparé un schéma GEMOX modifié (mGEMOX : gemcitabine 900 mg/m², oxaliplatine 80 mg/m², jours 1 et 8, toutes les 3 semaines, maximum 6 cycles) au schéma CISGEM (maximum 8 cycles) chez 260 patients atteints de carcinome vésiculaire avancé avec PS 0 à 2 (18). La neuropathie périphérique et la thrombopénie ont été plus fréquentes avec le mGEMOX et la néphrotoxicité avec le CISGEM. Malgré une médiane de SG numériquement supérieure dans le bras mGEMOX (9,0 mois vs 8,3 mois ; HR : 0,78 ; IC95% : 0,60-1,02 ; p=0,057), cet essai n'a pas réussi à démontrer l'équivalence des deux schémas (différence de médiane : 0,8 mois, borne supérieure de l'IC95% supérieure à 2 mois [-1,1-2,7]), ni une éventuelle supériorité du mGEMOX.

Un essai randomisé de phase III de non-infériorité a comparé en première ligne chez 222 patients avec cancer biliaire avancé CAPOX (capécitabine-oxaliplatine) et un autre schéma de GEMOX modifié (gemcitabine 1000 mg/m², jours 1 et 8, oxaliplatine 100 mg/m² jour 1, toutes les 3 semaines), pour 8 cycles au total (19). La survie sans progression médiane a été de 5,8 mois dans le bras CAPOX contre 5,3 mois dans le bras GEMOX, pour une survie sans progression à 6 mois (critère de jugement principal de l'essai) de 47% et 44% respectivement (non-infériorité démontrée). Il n'y avait pas de différence en termes de taux de réponse et de SG.

L'essai de phase II/III AMEBICA PRODIGE 38 (NCT02591030), a comparé la chimiothérapie par FOLFIRINOX modifié (5FU, acide folinique, irinotécan et oxaliplatine) au standard CISGEM. L'étude était négative pour son objectif principal de phase II, la SSP à 6 mois (51% avec le FOLFIRINOX modifié contre 59% avec le CISGEM), et l'évaluation du FOLFIRINOX ne sera donc pas poursuivie en phase III (20).

Des études de phase II monobras ont évalué des schémas à base de nab-paclitaxel (gemcitabine-nab-paclitaxel, gemcitabine-cisplatine-nab-paclitaxel) avec des médianes de SG (respectivement 12,4 et > 20 mois) et sans progression (respectivement 7,7 et 11,4 mois) intéressantes mais nécessitant une évaluation en phase III vs CISGEM (en cours) (21,22). De même, le composé NUC-1031 (molécule dérivée de la gemcitabine) a été évalué en association avec le cisplatine chez 14 patients avec un taux de réponse de 64% et est en cours d'évaluation en phase III vs CISGEM (23).

L'essai NIFE AIO était un essai de phase II randomisé et non comparatif, dans lequel des patients atteints de CCAi ou CCAp naïfs de chimiothérapie et avec un ECOG PS 0-1 ont reçu soit une chimiothérapie par CISGEM, soit une

association de 5FU/leucovorine avec le nal-IRI (irinotécan liposomal) chez 93 patients recrutés dans 21 centres allemands (24). Le critère principal a été atteint avec un taux de survie sans progression à 4 mois de 51 % avec le 5FU/leucovorine plus nal-iri (59 % avec le CISGEM). La survie sans progression médiane était de 6,0 mois (2,37-9,59) avec le 5FU/leucovorine plus nal-iri et de 6,9 mois (2,46-7,82) avec CISGEM. La SG médiane (données non matures) était de 15,9 mois et 13,6 mois, et le taux de réponse globale était de 24 % et 12 %, respectivement. Un effet différentiel était observé selon la localisation de la tumeur primitive, avec une survie sans progression médiane dans les CCAi de 3,5 mois avec le 5FU/leucovorine plus nal-iri contre 7,7 mois avec le CISGEM (OS médiane 14,2 contre 16,4 mois, n = 66), et 9,6 mois contre 1,8 mois dans les CCAe (SG médiane 18,2 contre 6,3 mois, n = 25).

En Asie, où le composé S-1 est disponible, un essai randomisé de phase II sud-coréen a montré chez 96 patients une efficacité comparable des combinaisons gemcitabine-cisplatine (schéma différent du CISGEM) et S-1-cisplatine (25). L'association gemcitabine-S-1 a été montrée supérieure au S-1, mais pas à la gemcitabine dans trois essais randomisés de phase II asiatiques (26–28). Une étude de phase III chez 354 patients a démontré la non-infériorité de l'association gemcitabine-S-1 par rapport à l'association gemcitabine-cisplatine (SG médiane : 15,1 vs 13,4 mois ; survie sans progression médiane : 6,8 vs 5,8 mois) (29). Enfin, une étude de phase III chez 246 patients a montré la supériorité du triplet gemcitabine-cisplatine-S-1 sur le doublet gemcitabine-cisplatine (SG médiane : 13,5 vs 12,6 mois, HR 0,79, IC95% 0,60-1,04, p = 0,046 ; survie sans progression médiane : 7,4 vs 5,5 mois, HR 0,75, IC95% 0,58-0,97 ; p = 0,0015 ; taux de réponse : 41,5 % vs 15,0 %) (30). Néanmoins, la non disponibilité du S-1 en France limite la portée pratique de ces résultats.

Concernant l'immunothérapie, les résultats d'un seul essai contrôlé randomisé (TOPAZ-1) sont pour l'instant disponibles (31). Les résultats de l'analyse intermédiaire de cet essai international de phase III montrent un bénéfice en taux de réponse, survie sans progression et SG du durvalumab comparativement à un placebo en association à une chimiothérapie de première ligne par CISGEM, chez des patients atteints de cancer biliaire avancé en bon état général (statut de performance 0 ou 1). La magnitude de ce bénéfice était toutefois modérée voire modeste (bénéfice absolu en taux de réponse < +8% ; HR 0,75 pour la survie sans progression ; 0,80 pour la SG) ; notamment, la suggestion d'un bénéfice apparemment croissant en survie à long terme est pour l'instant impossible à affirmer compte tenu d'un suivi encore court et d'effectifs de patients faibles à ces échéances. En analyse de sous-groupes, le bénéfice semblait moindre chez les patients non asiatiques et en cas de carcinome de la vésicule biliaire. L'immunomarquage anti-PD-L1 ne semblait pas pouvoir discriminer une population répondant mieux à l'immunothérapie, y compris et notamment pour les scores élevés. Les résultats d'un autre essai contrôlé randomisé international de phase III (KEYNOTE-966) ne sont pas encore disponibles.

Traitements de deuxième ligne

Les études disponibles, très majoritairement non randomisées et pour la plupart rétrospectives, rapportent des taux de réponse faibles (3-12%) et des médianes de survie sans progression (1,9-4,0 mois) et de SG (6,2-11,0 mois) modestes (32–37). Ces études n'ont pas permis d'identifier une chimiothérapie plus efficace que les autres. Notamment, la supériorité d'une combinaison de chimiothérapie sur une monothérapie (notamment de fluoropyrimidine) n'est pas établie (38).

Un essai randomisé de phase II italien chez 57 patients avec PS 0-2 a montré des taux de survie sans progression à 6 mois similaires avec la capécitabine seule (8%) ou combinée à la mitomycine C (10%) (39).

Dans un essai randomisé de phase II chinois ayant comparé chez 60 patients en bon état général (PS 0-1) avec

cancer biliaire avancé ayant progressé après gemcitabine et cisplatine en première ligne l'association capécitabine-irinotécan (irinotécan 180 mg/m² jour 1, capécitabine 1000 mg/m² x2/j, jours 1 à 10, tous les 14 jours) à l'irinotécan seul, la survie sans progression médiane était de 3,7 vs 2,4 mois (p=0,036), le taux de survie à 9 mois de 61% vs 32% (p=0,045) et la SG médiane de 10,1 vs 7,3 mois (p=0,107) (40). A l'inverse, l'essai de phase II randomisé GB-SELECT comparant capécitabine-irinotécan (capécitabine : 1700 mg/m²/j de J1 à 14 ; irinotécan : 200 mg/m²) à l'irinotécan seul (240 mg/m²), tous les 21 jours jusqu'à progression, chez 98 patients atteints d'un cancer avancé de la vésicule biliaire dont la maladie a progressé après une chimiothérapie antérieure à base de gemcitabine n'a pas montré de différence en termes de SG à 6 mois (38,4% vs 54,2 %) et de SG médiane (5,16 vs 6,28 mois, HR 1,02 ; IC95%, 0,64-1,49, p=0,93) ; un plus grand nombre de patients ont dû modifier leur dose dans le groupe CAPIRI par rapport au groupe irinotécan (13 [27 %] contre 4 [9 %], respectivement, P = 0,03) (41).

Les résultats de l'essai randomisé de phase III britannique ABC-06 ont été rapportés au congrès de l'ASCO 2019 (42). Cette étude a comparé un schéma FOLFOX associé aux meilleurs soins de support vs ces soins de support seuls chez 162 patients avec cancer biliaire avancé, en bon état général (PS 0-1) et dont la maladie avait progressé sous (ou après) CISGEM. Les patients traités par FOLFOX ont eu une amélioration de la SG (objectif principal ; médiane : 6,2 vs. 5,3 mois, HR : 0,69 [IC95% 0,50-0,97], p=0,031) ; la survie globale à 12 mois était en faveur du bras FOLFOX (26% vs. 11%). Le FOLFOX a été aussi voire plus efficace chez les patients résistants au platine (progression pendant ou dans les 3 mois suivant la première ligne par CISGEM). Le taux de réponse a été faible, de l'ordre de 5%. La tolérance de la chimiothérapie était correcte, mais avec davantage de neutropénies, d'asthénie et d'infections, et trois décès toxiques. Les résultats de qualité de vie ne sont pas encore disponibles.

Un essai randomisé de phase II sud-coréen a comparé, en deuxième ligne après CISGEM, mFOLFIRI (irinotecan 150 mg/m², leucovorine 100 mg/m², 5FU 2400 mg/m² sur 46h) et mFOLFOX (oxaliplatine 100 mg/m², leucovorine et 5FU idem mFOLFIRI) toutes les 2 semaines chez 118 patients avec cancer biliaire avancé et statut de performance ECOG 0 à 2 (43). Il n'y a pas eu de différence entre mFOLFOX et mFOLFIRI tant en taux de réponse objective (6% vs 4%, p=0,66) qu'en taux de contrôle de la maladie (67% vs 64%, p=0,78), survie sans progression (médiane : 2,8 vs 2,1 mois ; p=0,97), ou SG (médiane : 6,3 vs 5,7 mois, p=0,68 ; 54% vs 44% à 6 mois).

L'essai randomisé de phase II NIFTY, présenté à l'ASCO 2021, a rapporté les premiers résultats de l'association de chimiothérapie par 5FU/leucovorine et nal-IRI dans les CCA avancés en deuxième ligne dans une population asiatique, avec une amélioration de la survie sans progression (médiane : 7,1 vs 1,4 mois, HR 0,56 [IC95%: 0,39-0,81], p=0,0019), de la SG (médiane : 8,6 vs 5,5 mois HR 0,68 [IC95%: 0,48-0,98], p=0,0349) et du taux de réponse global (15% vs 6%) par rapport au 5FU/leucovorine seul (44). Les résultats de l'étude de phase II NalIRICC en population européenne sont attendus. (Vogel et al, ESMO 2022) ne montrent par contre pas d'intérêt de la chimiothérapie par 5FU/leucovorine et nal-IRI par rapport au 5FU-Leucovorine, ni en survie sans progression (médiane 2.63 vs 2.3 mois HR 0.87), ni en SG (médiane 6.9 vs 8.1 mois, HR 1).

Altérations génomiques et thérapies ciblées

Tous les essais randomisés rapportés à ce jour ont échoué à démontrer un bénéfice de survie de l'association à une chimiothérapie d'une thérapie ciblée chez des patients atteints de cancer biliaire avancé non sélectionnés pour les altérations, notamment anti-EGFR (15,45) ou anti-angiogéniques (46-48).

Les études de séquençage haut débit ont montré l'hétérogénéité moléculaire des cancers biliaires et leur richesse en cibles thérapeutiques potentielles (IDH1/2, FGFR2, BRAF, HER2, MSI, NTRK...) (49-53).

L'essai MOSCATO-01 a fourni les premières preuves que le profilage moléculaire par séquençage haut débit était faisable et pouvait apporter un bénéfice chez ces patients (54). Le taux de réussite pour détecter au moins une altération moléculaire ciblable était d'environ 70%. L'administration de traitements ciblés sur ces anomalies a montré un bénéfice clinique (défini par le rapport SSP avec la thérapie ciblée sur SSP avec la ligne antérieure > 1,3) chez 80 % des patients et un taux de réponse objective de 33 %.

Les résultats de l'étude de phase III ClarIDHy ont montré que l'ivosidénib, un médicament oral ciblant la mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1), détectée chez environ 20% des patients atteints de CCA avancé (très majoritairement intra-hépatique), améliorait significativement la survie sans progression par rapport au placebo (2,7 vs 1,4 mois ; HR : 0,37 ; IC 95% : 0,25-0,54, $p < 0,001$) chez 185 patients avec CCA avancé, en échec d'une à deux lignes de traitement systémique et à l'état général conservé (PS 0-1) (55). Le taux médian de survie sans progression à 6 et 12 mois était de 32% et 22% respectivement avec l'ivosidénib, contre 0% et 0% dans le groupe placebo. L'amélioration de la SG (10,8 vs 9,7 mois ; HR : 0,69, $p = 0,06$) était significative après analyse statistique prenant en compte le crossover des patients ayant reçu l'ivosidénib après progression dans le bras placebo (57% des patients ; 10,8 vs 6,0 mois ; HR : 0,46, $p = 0,0008$). L'ivosidénib a été généralement bien toléré. Des fusions impliquant l'un des trois gènes de récepteurs neurotrophiques à tyrosine kinase de la tropomyosine (NTRK) ont été identifiés chez 1 parmi 28 (3,5 %) patients avec CCAi (56). Un essai de phase 1-2 a évalué le larotrectinib, un inhibiteur sélectif de NTRK, chez 55 patients adultes et enfants atteints de 17 types de tumeur avec fusion NTRK (57). Le taux de réponse a été de 75 % (dont un des deux patients atteints de CCAi), et était indépendant de l'âge des patients ou du type tumoral.

Plusieurs essais de phase II et quelques séries rétrospectives suggèrent l'intérêt de traitements ciblant les altérations FGFR2, BRAF ou HER2 dans les cancers biliaires avancés (55,58-69). Pour les inhibiteurs de FGFR2, des essais de phases III sont en cours.

Les cancers des voies biliaires présentant une instabilité des microsatellites (MSI) sont sensibles aux traitements par anti-PD1 (70,71). Indépendamment du statut MSI, des études sont aussi en cours pour évaluer l'efficacité des immunothérapies dans ces tumeurs.



RECOMMANDATIONS

Quel traitement en adjuvant ?

Il est probablement recommandé de proposer une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pendant 6 mois après résection chirurgicale R0 ou R1 d'un cholangiocarcinome intra-hépatique ou péri-hilaire, sous réserve d'un état général conservé (PS 0-1) et d'un délai postopératoire n'excédant pas 16 semaines

Grade 2+ ✓ **Accord fort.**

Il n'est pas recommandé d'utiliser une chimiothérapie par gemcitabine seule ou en association en adjuvant

Grade 1- ✓ **Accord fort.**

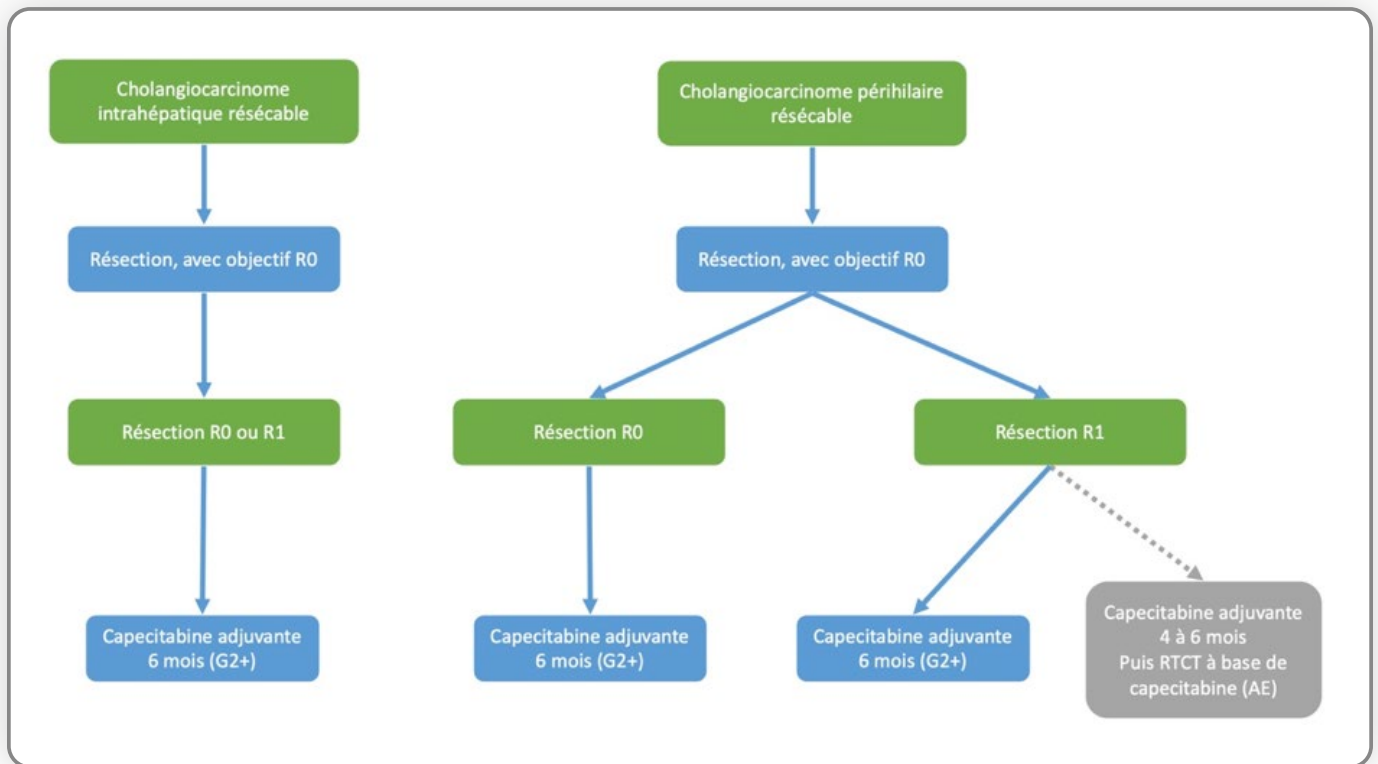
Proposition d'algorithme :

1) CCA intrahépatique avec résection R0 ou R1 : il est probablement recommandé d'administrer une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pour 6 mois **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

2) CCA péri-hilaire avec résection R1 : il est probablement recommandé d'administrer une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pour 6 mois **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

Une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pour 4 à 6 mois suivie de RCT avec capécitabine peut être discutée dans le cadre de RCP spécialisée **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

3) CCA péri-hilaire avec résection R0 : il est probablement recommandé d'administrer une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pour 6 mois **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**



Quels traitements de chimiothérapie sont recommandés en 1^{re} et 2^e ligne ?

En première ligne : Une chimiothérapie par CISGEM (association gemcitabine plus cisplatine) est recommandée chez les patients ayant un état général conservé (PS 0-2) **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

En première ligne : les chimiothérapies par CAPOX (Grade 2+) ou GEMOX **Avis d'experts** sont probablement recommandées en cas de contre-indication au CISGEM. ✓ **Accord fort.**

En première ligne : L'adjonction de durvalumab à une chimiothérapie pendant 6 mois par CISGEM, suivie d'un traitement de maintenance par durvalumab seul jusqu'à progression tumorale, est probablement recommandée chez les patients à l'état général conservé (PS 0-1) **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

En première ligne : Chez les patients PS 2, une chimiothérapie par gemcitabine seule est une alternative **Grade 2+** ✓ **Accord fort.**

En première ligne : Les soins de support doivent être mis en œuvre, en association ou non à un traitement spécifique **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

En première ligne : La prise en charge des patients PS 3-4 doit reposer sur les soins de support exclusifs **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

En deuxième ligne : En présence d'une altération moléculaire « actionnable » (ESCAT I-II), un traitement ciblé est recommandé en première intention **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

En deuxième ligne : En l'absence d'altération moléculaire ciblable identifiée, une chimiothérapie par FOLFOX (5FU, acide folinique et oxaliplatine) est recommandée chez les patients PS 0-1 en progression après une

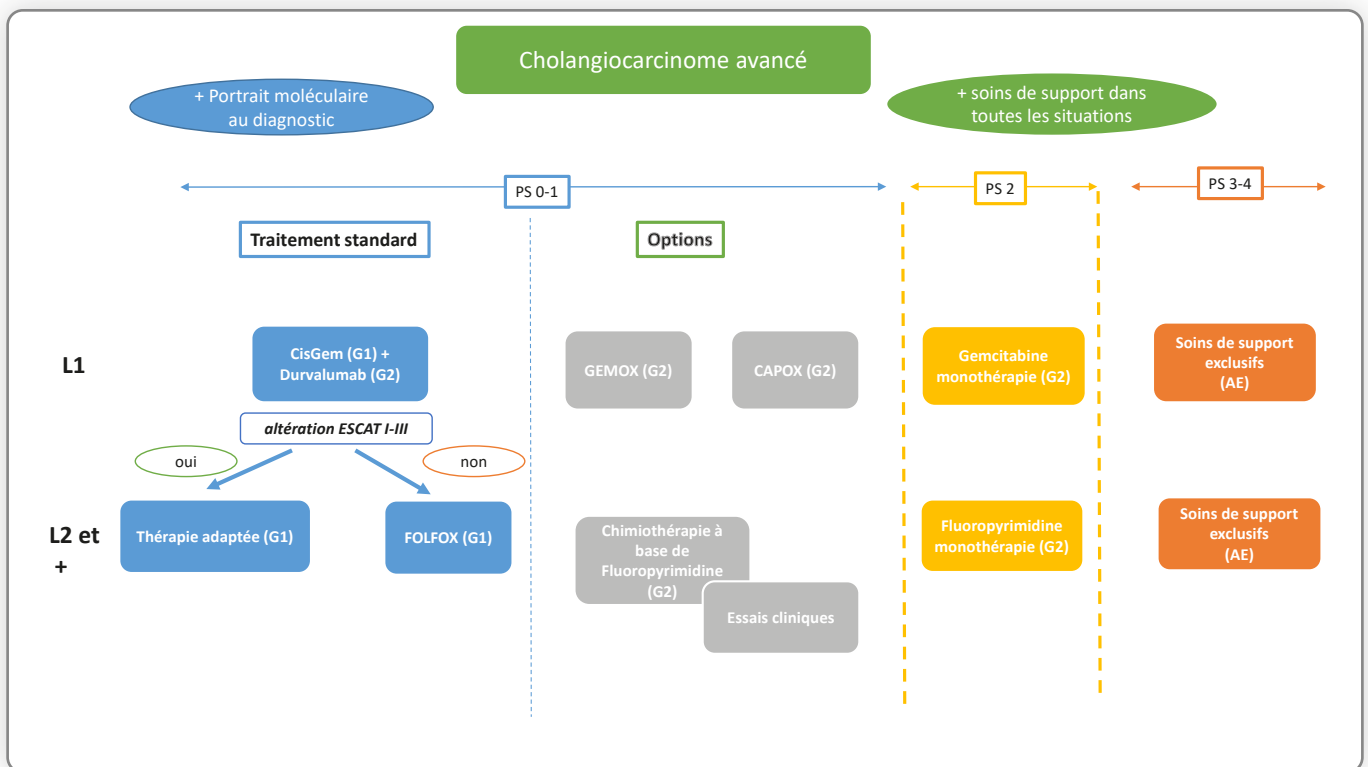
première ligne par CISGEM ou gemcitabine seule **Grade G1+** ✓ **Accord fort.**

Chez les patients PS 2, une chimiothérapie par fluoropyrimidine seule peut être proposée **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Les soins de supports doivent être mis en œuvre en association ou non au traitement spécifique **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

La prise en charge des patients PS 3-4 doit reposer sur les soins de support exclusifs **Avis d'experts** ✓ **Accord fort.**

Algorithme traitement systémique



Quelle place pour l'analyse des altérations génomiques pour guider les traitements ?

Il est recommandé de réaliser systématiquement chez les patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique et péri-hilaire avancé un portrait moléculaire de la tumeur comportant :

- le phénotype MMR en IHC avec les 4 protéines (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), avec confirmation du statut MSI en biologie moléculaire (PCR Pentaplex) si dMMR en IHC pour prescription d'une immunothérapie (note : l'utilisation des panels NGS n'est pas validée dans cette indication)

- la recherche de surexpression HER2 en IHC avec confirmation de l'amplification ERBB2 par FISH en cas de statut positif en IHC (2+ ou 3+)
- la réalisation d'un panel NGS ADN (ou ARN) incluant la recherche de mutations IDH1, KRAS et BRAF
- la réalisation d'un panel NGS ARN pour recherche de transcrits de fusion incluant les gènes FGFR2 et NTRK (Grade G1+, accord fort, ESMO 2020).

Il est recommandé de réaliser ce screening dès l'initiation du traitement de première ligne Grade 1+ **Accord fort.**

En première ligne : orientation vers des essais cliniques. Chez les patients prétraités :

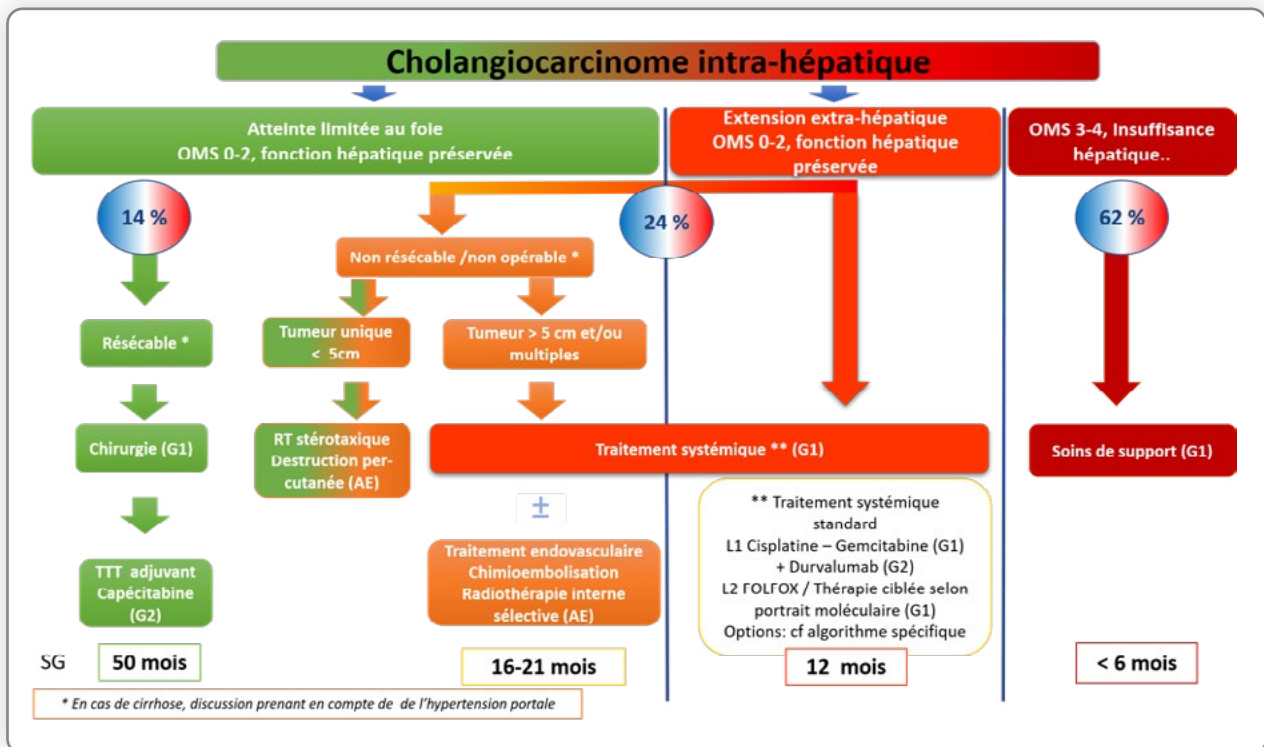
Mutation IDH1 : ivosidénib Grade 1+ ; Fusions/réarrangements FGFR2 : pémigatinib Grade 2+, futibatinib Grade 2+, infigratinib Grade 2+ ; Fusions/réarrangements NTRK : larotrectinib Grade 2+ ; MSI : anti-pd1 Grade 2+ ; mutation BRAF v600E : dabrafénib + tramétinib Grade G2+ ; amplification HER2 : trastuzumab + pertuzumab Avis d'experts, Zanidatamab Grade 2+

Tableau 1. Classification ESCAT de l'European Society of Medical Oncology (d'après Mateo et al.).

	Classe ESCAT	Valeur clinique	Implication clinique
Prêt pour l'utilisation en routine	I : Couple altération moléculaire et traitement ciblé associé à un bénéfice dans des essais cliniques	Le traitement ciblé administré aux patients présentant l'altération moléculaire a montré une amélioration des résultats cliniques dans les essais cliniques prospectifs (randomisés ou non, études <i>basket</i> /multi-tumeurs, avec données de survie)	L'accès au traitement doit être considéré comme la référence thérapeutique
Expérimental	II : Couple altération moléculaire et traitement ciblé associé à une activité anti-tumorale, mais l'amplitude du bénéfice est inconnue	Le traitement ciblé administré à des patients définis sur le plan moléculaire est susceptible d'améliorer les résultats cliniques dans un type de tumeur (étude rétrospective, ou prospective sans données de survie), mais des données supplémentaires sont nécessaires	Traitement à évaluer prospectivement (registre ou essai clinique)
Cible hypothétique	III : Couple altération moléculaire et traitement ciblé présumée améliorer les résultats cliniques sur la base d'essais cliniques dans d'autres types de tumeur avec la même altération	Le traitement ciblé a précédemment été démontré bénéfique pour un sous-ensemble moléculaire défini dans un autre type de tumeur (ou avec une mutation différente dans le même gène), l'efficacité est donc présumée mais non prouvée	Essai clinique à discuter avec les patients

Tableau 2. Principales altérations ESCAT I/II dans les cholangiocarcinomes.

Altération	Fréquence	ESCAT	Molécule
Mutation <i>IDH1</i>	10-15% iCCA	I-A	Ivosidénib
Fusion/Réarrangement <i>FGFR2</i>	10-15% iCCA	I-B	Pémigatinib, futibatib, infigratinib,
Amplification <i>HER2</i>	10-15% non-iCCA	II-B	Trastuzumab plus pertuzumab, Zanidatamab
Mutation <i>BRAF V600E</i>	<5%	II-B	Dabrafenib plus trametinib
<i>MSI/dMMR</i>	≈1%	I-C	Pembrolizumab
Mutation <i>KRAS G12C</i>	≈1%	II-B	Adagrasib
Fusion <i>NTRK</i>	<1%	I-C	Larotrectinib





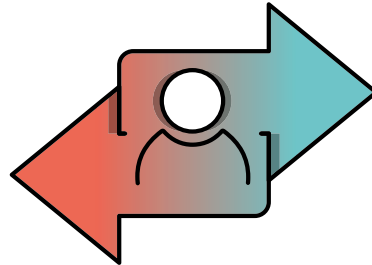
RÉFÉRENCES

1. 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*. 15 oct 2002;95(8):1685-95.
2. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2012;30(16):1934-40.
3. 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*. févr 2018;105(3):192-202.
4. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2019;37(8):658-67.
5. 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*. 1 mai 2019;20(5):663-73.
6. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 1996;7(6):593-600.
7. Sharma A, Mohanti B, Raina V, Shukla N, Pal S, Dwary A, et al. A phase II study of gemcitabine and oxaliplatin (Oxigem) in unresectable gall bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. févr 2010;65(3):497-502.
8. Schinzari G, Rossi E, Mambella G, Strippoli A, Cangiano R, Mutignani M, et al. First-line Treatment of Advanced Biliary Ducts Carcinoma: A Randomized Phase II Study Evaluating 5-FU/LV Plus Oxaliplatin (Folfox 4) Versus 5-FU/LV (de Gramont Regimen). *Anticancer Res*. sept 2017;37(9):5193-7.
9. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer*. 26 mars 2007;96(6):896-902.
10. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy and Targeted Therapy in Advanced Biliary Tract Carcinoma: A Pooled Analysis of Clinical Trials. *Chemotherapy*. 2014;60(1):13-23.
11. 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*. 8 avr 2010;362(14):1273-81.
12. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi 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*. 10 août 2010;103(4):469-74.
13. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2014;25(2):391-8.
14. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol*. 1 sept 2004;15(9):1339-43.
15. Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardière C, Boucher E, 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*. juill 2014;15(8):819-28.

16. Phelip JM, Vendrely V, Rostain F, Subtil F, Jouve JL, Gasmi M, et al. Gemcitabine plus cisplatine versus chemoradiothérapie in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2014;50(17):2975-82.
17. Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard MJ, Kim S, Demarchi M, et al. Cisplatine/gemcitabine or oxaliplatine/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Med*. déc 2014;3(6):1502-11.
18. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, Sreenivas V, Kumar Sahoo R, Kumar Shukla N, et al. Modified gemcitabine and oxaliplatine or gemcitabine + cisplatine in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. déc 2019;123:162-70.
19. Kim ST, Kang JH, Lee J, Lee HW, Oh SY, Jang JS, et al. Capecitabine plus oxaliplatine versus gemcitabine plus oxaliplatine as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol*. 1 mai 2019;30(5):788-95.
20. Phelip JM, Edeline J, Blanc JF, Barbier E, Michel P, Bourgeois V, et al. Modified FOLFIRINOX versus CisGem first-line chemotherapy for locally advanced non resectable or metastatic biliary tract cancer (AMEBICA)-PRODIGE 38: Study protocol for a randomized controlled multicenter phase II/III study. *Dig Liver Dis*. févr 2019;51(2):318-20.
21. Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, Lubner SJ, Menge MR, Nimeiri HS, et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Oncol*. déc 2018;4(12):1707-12.
22. Shroff RT, Borad MJ, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. A phase II trial of gemcitabine (G), cisplatine (C), and nab-paclitaxel (N) in advanced biliary tract cancers (aBTCs). *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):4018-4018.
23. McNamara MG, Goyal L, Doherty M, Springfield C, Cosgrove D, Sjoquist KM, et al. NUC-1031/cisplatine versus gemcitabine/cisplatine in untreated locally advanced/metastatic biliary tract cancer (NuTide:121). *Future Oncol Lond Engl*. juin 2020;16(16):1069-81.
24. Perkhof L, Striefler JK, Sinn M, Opitz B, Goetze TO, Gallmeier E, et al. LBA10 NaI-HRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatine in advanced biliary tract cancer: Final results of the NIFE-trial (AIO-YMO HEP-0315), a randomized phase II study of the AIO biliary tract cancer group. *Ann Oncol*. sept 2021;32:S1282.
25. Kang MJ, Lee JL, Kim TW, Lee SS, Ahn S, Park DH, et al. Randomized phase II trial of S-1 and cisplatine versus gemcitabine and cisplatine in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma. *Acta Oncol Stockh Swed*. sept 2012;51(7):860-6.
26. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Ito Y, Yasuda I, Toda N, et al. A randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy versus gemcitabine monotherapy for advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 avr 2013;71(4):973-9.
27. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Takashima A, Ueno M, Ikeda M, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: A Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). *Cancer Sci*. sept 2013;104(9):1211-6.
28. Li H, Zhang ZY, Zhou ZQ, Guan J, Tong DN, Zhou GW. Combined gemcitabine and S-1 chemotherapy for treating unresectable hilar cholangiocarcinoma: a randomized open-label clinical trial. *Oncotarget*. 3 mai 2016;7(18):26888-97.
29. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatine combination therapy in advanced biliary tract cancer: A Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113, FUGA-BT). *J Clin Oncol*. févr 2018;36(4_suppl):205-205.
30. Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, Eguchi H, Baba H, Seo S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatine plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatine (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29:viii205.
31. Oh DY, Lee KH, Lee DW, Yoon J, Kim TY, Bang JH, et al. Gemcitabine and cisplatine plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. juin 2022;7(6):522-32.
32. Walter T, Horgan AM, McNamara M, McKeever L, Min T, Hedley D, et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: A large retrospective study. *Eur J Cancer*. 1 janv 2013;49(2):329-35.
33. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 1 déc 2014;25(12):2328-38.
34. Briau 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(18):3290-7.
35. Fornaro L, Vivaldi C, Cereda S, Leone F, Aprile G, Lonardi S, Silvestris N, Santini D, Milella M, Caparello C, Musettini G, Pasquini G, Falcone A, Brandi G, Sperduti I, Vasile E; GICO group (Gruppo Italiano COlangiocarcinoma). 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 Dec 23;34:156.

36. Kim BJ, Hyung J, Yoo C, Kim KP, Park SJ, Lee SS, Park DH, Song TJ, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Park JH, Cho H, Ryoo BY, Chang HM. 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 Jul;80(1):209-215.
37. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieu B, Vivaldi C, Smolenschi C, Brandi G, et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* avr 2019;111:94-106.
38. Neuzillet C, Casadei-Gardini A, Brieu B, Vivaldi C, Brandi G, Tougeron D, et al. Fluropyrimidine single agent or doublet chemotherapy as second line treatment in advanced biliary tract cancer. *Int J Cancer.* 2020;147(11):3177-88.
39. Cereda S, Milella M, Cordio S, Leone F, Aprile G, Galiano A, et al. Capecitabine with/without mitomycin C: results of a randomized phase II trial of second-line therapy in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* janv 2016;77(1):109-14.
40. Zheng Y, Tu X, Zhao P, Jiang W, Liu L, Tong Z, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer.* août 2018;119(3):291-5.
41. Ramaswamy A, Ostwal V, Sharma A, Bhargava P, Srinivas S, Goel M, et al. Efficacy of Capecitabine Plus Irinotecan vs Irinotecan Monotherapy as Second-line Treatment in Patients With Advanced Gallbladder Cancer: A Multicenter Phase 2 Randomized Clinical Trial (GB-SELECT). *JAMA Oncol.* 1 mars 2021;7(3):436-9.
42. 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.* mai 2021;22(5):690-701.
43. Choi IS, Kim KH, Lee JH, Suh KJ, Kim JW, Park JH, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* sept 2021;154:288-95.
44. Yoo C, Kim K pyo, Jeong JH, Kim I, Kang MJ, Cheon J, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol.* nov 2021;22(11):1560-72.
45. Chen N, Fang W, Zhan J, Hong S, Tang Y, Kang S, et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juin 2015;10(6):910-23.
46. Moehler M, Maderer A, Schimanski C, Kanzler S, Denzer U, Kolligs FT, et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: A double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer.* 1 déc 2014;50(18):3125-35.
47. Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, Testa A, Personeni N, Arrivas Bajardi E, et al. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2015;26(3):542-7.
48. Valle JW, Wasan H, Lopes A, Backen AC, Palmer DH, Morris K, et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* août 2015;16(8):967-78.
49. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet.* sept 2015;47(9):1003-10.
50. Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. *J Gastrointest Oncol.* oct 2016;7(5):797-803.
51. Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, Newton Y, Shih J, Robertson AG, et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep.* 14 mars 2017;18(11):2780-94.
52. Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, Lim JQ, Huang MN, Padmanabhan N, et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 1 oct 2017;7(10):1116-35.
53. Nepal C, O'Rourke CJ, Oliveira DVNP, Taranta A, Shema S, Gautam P, et al. Genomic perturbations reveal distinct regulatory networks in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology Baltim Md.* sept 2018;68(3):949-63.
54. 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.* 1 déc 2017;87:122-30.
55. 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.* juin 2020;21(6):796-807.
56. Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, et al. New Routes to Targeted Therapy of Intrahepatic Cholangiocarcinomas Revealed by Next-Generation Sequencing. *The Oncologist.* mars 2014;19(3):235-42.
57. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 22 févr 2018;378(8):731-9.

58. Tran B, Meric-Bernstam F, Arkenau HT, Bahleda R, Kelley RK, Hierro C, et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor inhibitor (FGFRi), in patients with cholangiocarcinoma and FGFR pathway alterations previously treated with chemotherapy and other FGFRi's. *Ann Oncol.* 1 nov 2018;29:ix49-50.
59. Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfield C, Borad MJ, et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2018;36(3):276-82.
60. Javle MM, Shroff RT, Zhu A, Sadeghi S, Choo S, Borad MJ, et al. A phase 2 study of BGJ398 in patients (pts) with advanced or metastatic FGFR-altered cholangiocarcinoma (CCA) who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* févr 2016;34(4_suppl):335-335.
61. Papadopoulos KP, El-Rayes BF, Tolcher AW, Patnaik A, Rasco DW, Harvey RD, et al. A Phase 1 study of ARQ 087, an oral pan-FGFR inhibitor in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer.* 21 nov 2017;117(11):1592-9.
62. Meric-Bernstam F, Beeram M, Mayordomo JI, Hanna DL, Ajani JA, Blum Murphy MA, et al. Single agent activity of ZW25, a HER2-targeted bispecific antibody, in heavily pretreated HER2-expressing cancers. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15_suppl):2500-2500.
63. Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, Saji M, Goff L, Kauh JSW, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2011;29(17):2357-63.
64. El-Khoueiry AB, Rankin CJ, Ben-Josef E, Lenz HJ, Gold PJ, Hamilton RD, et al. SWOG 0514: A phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs.* août 2012;30(4):1646-51.
65. Wainberg ZA, Lassen UN, Elez E, Italiano A, Curigliano G, De Braud FG, et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): A cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol.* févr 2019;37(4_suppl):187-187.
66. Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, Sanson M, Bridgewater J, Arkenau HT, et al. Futibatinib, an Irreversible FGFR1-4 Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: A Phase I Dose-Expansion Study. *Cancer Discov.* 9 févr 2022;12(2):402-15.
67. Meric-Bernstam F, Hanna DL, El-Khoueiry AB, Kang YK, Oh DY, Chaves JM, et al. Zanidatamab (ZW25) in HER2-positive biliary tract cancers (BTCs): Results from a phase I study. *J Clin Oncol.* 20 janv 2021;39(3_suppl):299-299.
68. Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, Andre F, Delord JP, Hidalgo M, et al. Evaluation of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Fibroblast Growth Factor Receptors: Results of a Global Phase I, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *J Clin Oncol.* 10 janv 2017;35(2):157-65.
69. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2018;36(1):7-13.
70. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 1 janv 2020;38(1):1-10.
71. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 28 juill 2017;357(6349):409-13.



LIENS D'INTÉRÊT

BARBIER Louise Aucun conflit d'intérêt

BARGE Sandrine Gilead

BELLE Arthur Boston Scientific, Cousin, Ipsen

BLANC Jean-Frédéric AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Incyte, Ipsen, MSD, Servier, Roche, Taiho

BOURLIERE Marc Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Idenix, Intercept, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Vertex

CHAGNEAU DERRODE Carine Aucun conflit d'intérêt

DECRAECKER Marie Ipsen

EDELIN Julien : AstraZeneca, Bayer, Basilea, Beigene, BMS, Eisai, Incyte, Ipsen, Merck Serono, MSD, Roche, Servier / Travel expense : Amgen Research funding (institutional), Beigene, BMS

GANNE-CARRIE Nathalie Bayer, Gilead, Ipsen, Roche, Shionogi

GUETTIER Catherine N'a pas déclaré de conflit d'intérêt

HUGUET Florence Accuray, Amgen, BMS, Merck, MSD

JACQUES Jérémie Abbvie, Boston Scientific, Erbe Medical, Fujifilm, Lumendi, Mayoli, Norgine, Olympus, Pentax

LARRUE Hélène Aucun conflit d'intérêt

LE BAIL Brigitte N'a pas déclaré de conflit d'intérêt

LEBLANC Sarah Alfasigma, AstraZeneca, Boston Scientific, Norgine, Olympus, Ovesco

LEWIN Maité Aucun conflit d'intérêt

MALKA David Abbvie, Agios, Amgen, Astrazeneca, Bayer, BMS, Foundation Medicine, HaliuDx, Incyte, Leo Pharma, Merck Serono, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Roche, Sanofi, Servier, Taiho, Veracyte, Viatris

NEUZILLET Cindy Amgen, Astrazeneca, Baxter, BMS, Fresenius Kabi, Incyte Biosciences, Merck, MSD, Mundipharma, Novartis, Nutricia, OSE Immunotherapeutics, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Servier, Viatris

RONOT Maxime Aucun conflit d'intérêt

VENDRELY Véronique N'a pas déclaré de conflit d'intérêt

VIBERT Eric N'a pas déclaré de conflit d'intérêt

WANDJI Line Carolle Aucun conflit d'intérêt