

Cholangiocarcinome intrahépatique

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **30 janvier 2018**.

1. Généralités

- Définition : carcinome des voies biliaires débutant après les convergences secondaires
- Cancers biliaires : 2000 nouveaux cas par an en France, 3 % des cancers digestifs
- Cholangiocarcinome intrahépatique : 15 % des cholangiocarcinomes.

2. Bilans

2.1. Bilan diagnostique

- IRM hépatique et cholangio-IRM :
 - critères diagnostiques :
 - lésion souvent volumineuse et hétérogène en T1 et en T2.
 - hypersignal T2 périphérique fréquent
 - après injection de gadolinium : rehaussement périphérique puis remplissage centripète (si rehaussement prolongé jusque tardivement : très évocateur)
- La preuve histologique par biopsie ne doit être obtenue que lorsqu'un traitement chirurgical à visée curative est contre-indiqué.

2.2. Bilan d'extension

- IRM hépatique et cholangio-IRM.
- TDM thoraco-abdomino-pelvien avec reconstructions et évaluation de la distribution artérielle.
- **Option** : morpho-TEP si résection curative envisagée et si ne retarde pas le bilan.

2.3. Bilan d'opérabilité

- Le bilan d'évaluation doit idéalement être pratiqué au sein ou en relation étroite avec une équipe chirurgicale entraînée à la chirurgie hépatique.
- TDM de volumétrie hépatique si une hépatectomie majeure est envisagée.

3. Anatomo-pathologie

- Le compte-rendu anatomo-pathologique sera rédigé sur la base du compte-rendu fiche standardisé de l'INCa dans sa dernière version de [décembre 2011](#).
- Description récente de l'hépatocholangiocarcinome : stratégie post-opératoire à définir en fonction de la composante cellulaire majoritaire.

4. Classifications

4.1. Classification TNM (8ème édition 2017)

- Cette classification s'applique uniquement aux cholangiocarcinomes intrahépatiques.
- Les ganglions lymphatiques régionaux des cholangiocarcinomes intrahépatiques droits sont les ganglions du pédicule hépatique (péricholédociens et péricystiques, artère hépatique propre et ses branches, veine porte), les ganglions péri-duodénaux et péri-pancréatiques céphaliques.
- Les ganglions lymphatiques régionaux des cholangiocarcinomes intrahépatiques gauches sont les ganglions du pédicule hépatique et les ganglions gastro-hépatiques.

Note : les ganglions coeliaques, péri-aortiques et caves ne sont pas considérés comme des ganglions régionaux.

4.1.1. Tumeur primitive (T)

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i> (tumeur intracanalair)
T1	T1a Tumeur unique ≤ 5 cm sans invasion vasculaire
	T1b Tumeur unique >5 cm sans invasion vasculaire
T2	Tumeur unique avec invasion vasculaire ou tumeurs multiples, avec ou sans invasion vasculaire
T3	Tumeur envahissant le péritoine viscéral infiltrant des éléments du pédicule hépatique par invasion directe
T4	Tumeur infiltrant des éléments du pédicule hépatique par invasion directe

4.1.2. Adénopathies régionales (N)

Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent pas être évaluées
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Métastases ganglionnaires régionales

Les ganglions cœliaques, périaortiques et caves sont considérés comme des métastases à distance (M1) s'ils sont envahis.

4.1.3. Métastases à distance (M)

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

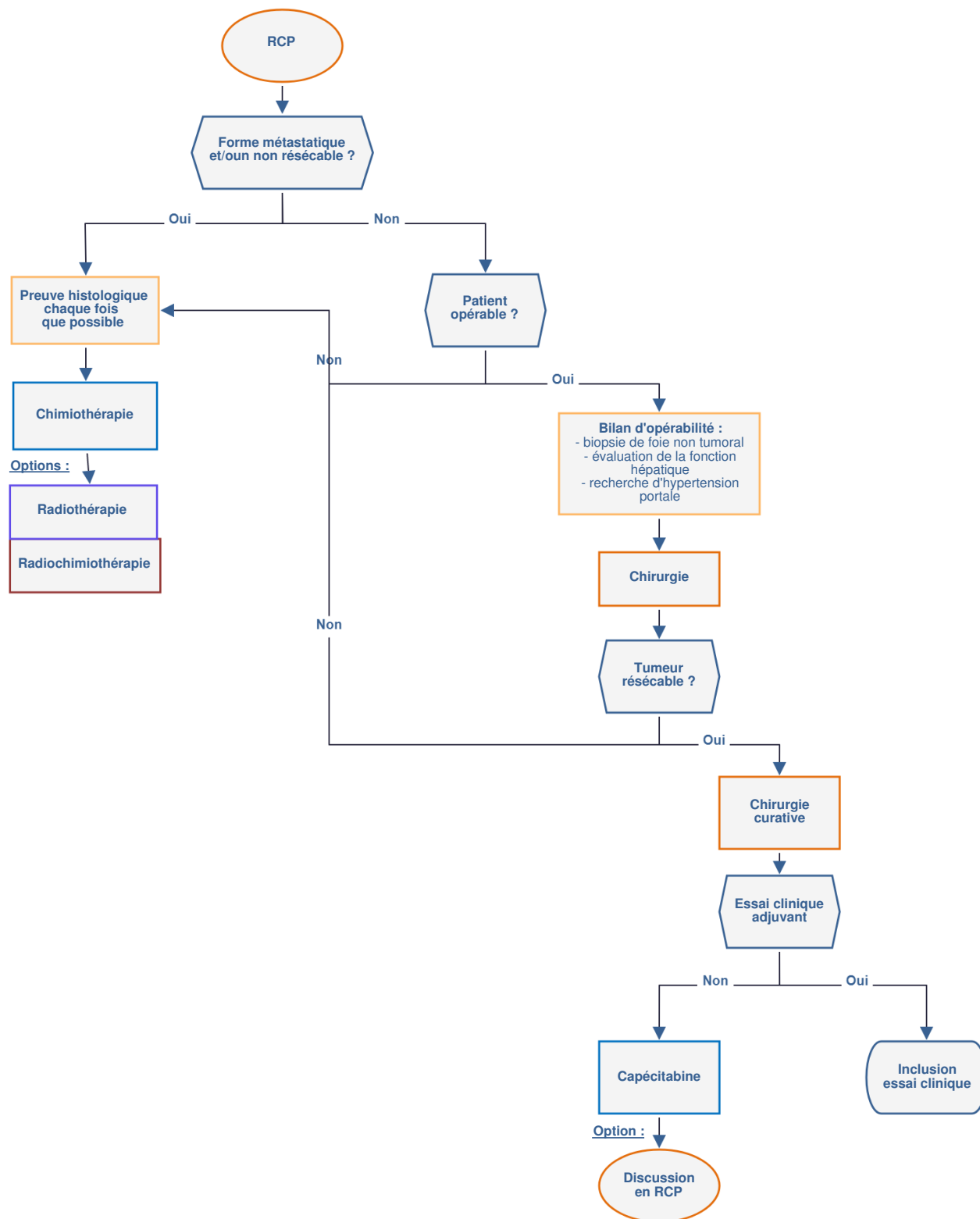
4.2. Stades TNM

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade IIIA	T3	N0	M0
Stade IIIB	T4	N0	M0
	Tous T	N1	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

5. Informations minimales pour présenter un dossier de cholangiocarcinome intrahépatique en RCP

- Le dossier doit être présenté en RCP avant tout geste chirurgical ou biopsie.
- Informations minimales pour présenter un dossier de cholangiocarcinome intrahépatique en RCP :
 - données démographiques (âge, lieu d'habitation)
 - médecin correspondant
 - coordonnées de l'équipe chirurgicale sollicitée
 - date et lieu du diagnostic
 - index OMS, poids, taille
 - comorbidités du patient (cardiologique, rénale, neurologique en particulier)
 - comorbidité digestive ou hépatique (MICI, cholangite sclérosante, hépatite C)
 - bilan d'extension selon référentiel (clichés d'imagerie et biologie).

6. Stratégie thérapeutique



7. Chirurgie

- Ce référentiel a été élaboré en intégrant la [recommandation](#) produite par la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT) intitulée "**Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales**". Elle a reçu le label INCa-HAS en février 2009. Le texte argumenté des recommandations ([version longue](#)) est disponible sur le site de l'[INCa](#) ainsi qu'une [version synthétique](#).
- Les caractéristiques techniques du geste chirurgical à visée curative seront déterminées par l'équipe chirurgicale en fonction des résultats du bilan d'extension locale.
- L'objectif de toute chirurgie à visée curative est d'obtenir une résection complète avec marges saines R0.

- Le curage ganglionnaire et le picking ganglionnaire systématiques ne sont pas recommandés, ils permettent néanmoins une stadification de la maladie. Une extension ganglionnaire macroscopique est une contre-indication à la chirurgie. En cas de contre-indication à un geste de résection curative liée à l'extension de la maladie ou à toute autre cause, une preuve histologique devra être recherchée avant d'entreprendre toute procédure palliative, particulièrement pour ce qui concerne une décision de chimiothérapie.
- Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune indication de transplantation hépatique dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques.

8. Chimiothérapie adjuvante

(Takada,2002 ; Horgan, 2012 ; Edeline, 2017 ; Primrose, 2017)

- Un seul essai randomisé discutable sur le plan statistique a évalué l'association mitomycine C et 5-Fluorouracile et concluait à une tendance à la réduction du risque de décès et de rechute. Seule l'analyse en per-protocole était positive et de plus, le bras expérimental bénéficiait aux patients opérés d'un cholangiocarcinome vésiculaire.
- Cependant, dans les tumeurs classées pN1 ou en résection R1, une méta-analyse sur données rétrospectives **suggère qu'une chimiothérapie adjuvante pourrait apporter un bénéfice en survie globale.**
- Un essai ancien (2002) discutable sur le plan statistique, concluait à une tendance à la réduction du risque de rechute et de décès, pour les tumeurs de la vésicule et en analyse per protocole. Une méta-analyse sur données rétrospectives suggérait un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs pN1 ou R1 . Néanmoins, l'essai PRODIGE 12 - ACCORD 18, comparant la surveillance à une chimiothérapie de type GEMOX ne montrait pas de différence significative en survie sans rechute.
- Plus récemment, l'essai BILCAP montrait un bénéfice de survie de 51 mois sous l'effet de la capécitabine adjuvante, par rapport à la chirurgie seule. En analyse per protocole, (430/447 patients), un traitement par capécitabine (1250 mg/m², de J1 à J4, J1=J22) pendant 6 mois réduisait le risque de décès de 25 %.

9. Chimiothérapie palliative

(Valle, 2010)

- Les tumeurs métastatiques ou non résécables peuvent bénéficier d'une chimiothérapie (si l'état général le permet) et doivent bénéficier de procédures palliatives : drainage biliaire, prise en charge de la douleur, de la dénutrition.
- Un seul essai randomisé de phase III a montré un bénéfice en survie globale, survie sans progression et contrôle de la maladie par l'association cisplatine-gemcitabine par rapport à gemcitabine seule.

(Lin, 2003 ; Ducreux, 2005 ; André, 2004)

- D'autres protocoles sont acceptables, basés sur la gemcitabine en monothérapie ou sur l'association d'une fluoropyrimidine (5-Fluorouracile, capécitabine) ou de la gemcitabine à un sel de platine (cisplatine, oxaliplatine).

10. Autres traitements

- La radiothérapie ou la radiochimiothérapie n'ont aucun effet démontré sur la survie mais peuvent contribuer à améliorer les symptômes.
- Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune place pour une thérapeutique néo-adjuvante en dehors d'un essai clinique.

11. Surveillance

- Après chirurgie, aucune recommandation particulière de surveillance n'est formulée.

12. Bibliographie

- André T, Tournigand C, Rosmorduc O *et al.*
Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study.
Ann Oncol 2004; 15:1339-43.
- Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL *et al.*
A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial.
Eur J Cancer 2005; 41:398-403

- Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM *et al.*
Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial.
[J Clin Oncol. 2017 ; 35 : abstract 225 4S](#)
- Horgan AM, Amir E, Walter T *et al.*
Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis.
[J Clin Oncol. 2012 ;30:1934-40.](#)
- Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC.
A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas.
[Chemotherapy 2003; 49:154-8.](#)
- Primrose JN, Fox R, Palmer DH *et al.*
Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study
[J Clin Oncol. 2017 ; 35 : abstract 4006](#)
- Takada T, Amano H, Yasuda H *et al.*
Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma.
[Cancer 2002; 95:1685-95](#)
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D *et al.*
Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer.
[N Engl J Med 2010; 362:1273-81.](#)