

Vésicule biliaire

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 **29 janvier 2018**.

1. Généralités

- Ce référentiel propose la conduite à tenir devant un cancer de la vésicule biliaire.
- La chirurgie a une place essentielle dans la prise en charge qui dépend du mode de découverte de la tumeur : découverte lors d'une cholécystectomie simple sous cœlioscopie, ou en raison de symptômes (ictère, masse, douleur).

2. Bilan

- **Découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie d'une petite tumeur pTis ou pT1a :**
 - scanner thoraco-abdomino-pelvien
 - bilan biologique standard et hépatique
 - ACE, CA 19.9
 - IRM hépatique (recherche de lésions secondaires intrahépatiques).
- **Autres situations (tumeurs volumineuses, cholestase, tumeur à l'imagerie...) :**
 - scanner thoraco-abdomino-pelvien
 - cholangio-IRM et IRM hépatique
 - reconstructions vasculaires au scanner ou à l'IRM sauf maladie métastatique
 - bilan biologique standard et hépatique, ACE, CA 19.9
 - TEP en option.

3. Classification TNM (8ème édition 2017)

- Cette classification s'applique uniquement aux **carcinomes**. Une confirmation histologique est indispensable.
- Les **ganglions lymphatiques régionaux** sont les ganglions du canal cystique et les ganglions péricholécystiques, hilaires, péri-pancréatiques (tête seulement), péri-duodénaux, périportaux, cœliaques et mésentériques supérieurs.

3.1. Classification clinique TN

T - Tumeur primitive	
TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculéuse
T1a	tumeur envahissant la lamina propria
T1b	tumeur envahissant la musculéuse
T2	Tumeur envahissant le tissu conjonctif péri-musculaire sans extension au-delà de la séreuse ou dans le foie
T2a	Tumeur envahissant le tissu conjonctif péri-musculaire du côté hépatique sans extension à la séreuse
T2b	Tumeur envahissant le tissu conjonctif péri-musculaire du côté hépatique sans extension au foie
T3	Tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral) et/ou envahissant par contiguïté le foie et/ou un seul autre organe ou une seule autre structure de voisinage, par exemple, l'estomac, le duodénum, le côlon, le pancréas, l'épiploon, les canaux biliaires extrahépatiques
T4	Tumeur envahissant le tronc principal de la veine porte ou de l'artère hépatique ou deux organes ou structures extrahépatiques
N - Adénopathies régionales	
NX	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	1 à 3 adénopathies régionales métastatiques
N2	≥ 4 adénopathies régionales métastatiques

Les ganglions lymphatiques régionaux comprennent ceux du hile hépatique, les ganglions coeliques et les ganglions de l'artère mésentérique supérieure.

3.2. Classification histopathologique pTN

- Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.
- **pN0** : l'examen histologique d'un prélèvement de ganglions régionaux comprend habituellement 3 ganglions ou plus. Si les ganglions lymphatiques examinés sont négatifs, mais que le nombre habituellement réséqué n'est pas atteint, classer **pN0**.

3.3. Stades

Groupement par stades			
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade IIA	T2a	N0	M0
Stade IIB	T2b	N0	M0
Stade IIIA	T3	N0	M0
Stade IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stade IVA	T4	N0, N1	M0
Stade IVB	Tous T	N2	M0
	Tous T	Tous N	M1

4. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer de la vésicule en RCP

4.1. Dossier présenté avant intervention chirurgicale

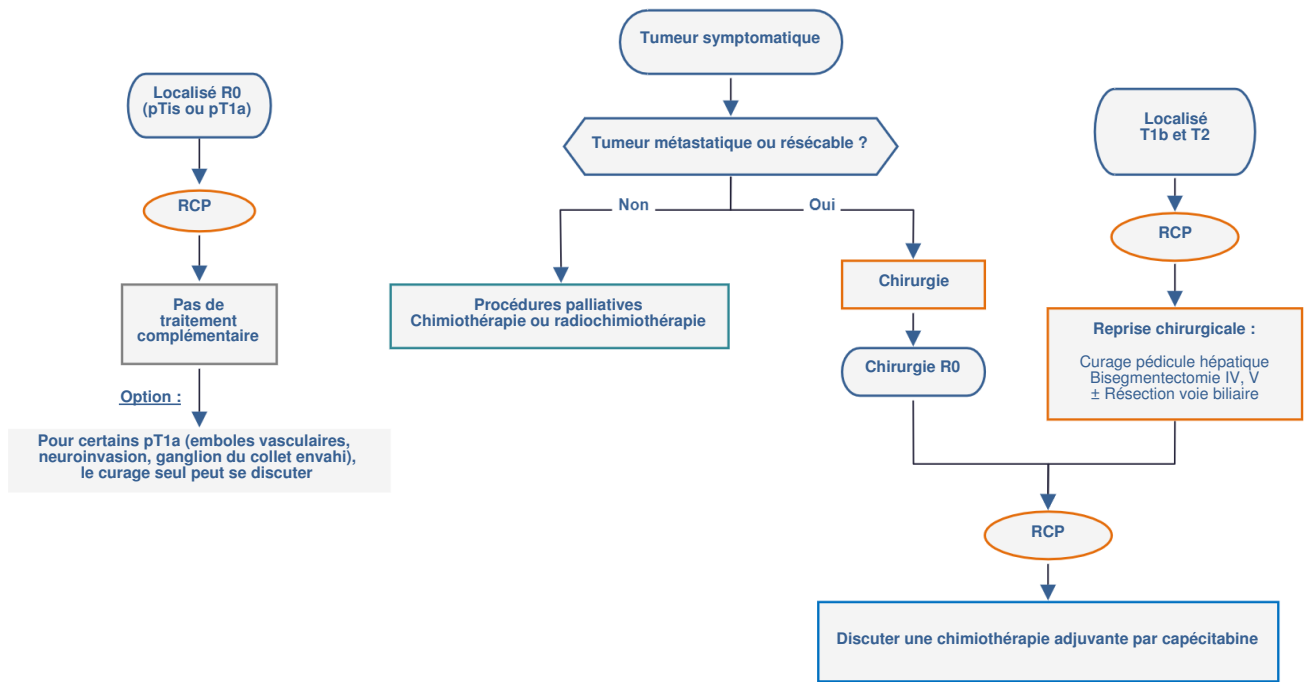
- Données démographiques (âge, lieu d'habitation).
- Médecin correspondant.
- Coordonnées de l'équipe chirurgicale sollicitée.
- Date et lieu du diagnostic.
- Index OMS, poids, taille.
- Comorbidités du patient (cardiologique, rénale, neurologique en particulier).
- Bilan d'extension selon référentiel (clichés d'imagerie et biologie).

4.2. Dossier présenté après cholécystectomie

- Idem plus :
 - compte-rendu opératoire
 - compte-rendu anatomo-pathologique complet.

5. Principes de traitement

- 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](#).



6. Traitements complémentaires

6.1. Chimiothérapie

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

- Réduction du risque de rechute et de décès.
- Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs pN1 ou R1.
- Pas de différence significative en survie sans rechute (surveillance versus chimiothérapie de type GEMOX) (Essai [PRODIGE 12 - ACCORD 18](#)).
- Bénéfice de survie pour la capécitabine adjuvante par rapport à la chirurgie seule (Essai [BILCAP](#)).

6.1.1. Essais de phase III

(Rao, 2005)

- Un seul essai randomisé a conclu à l'efficacité identique de l'association épirubicine, cisplatine et 5-Fluorouracile (ECF) par rapport à l'association 5-Fluorouracile, étoposide et acide folinique, avec un meilleur profil de toxicité pour la première citée. Le 5-Fluorouracile en perfusion continue peut être remplacé par la capécitabine (ECX).

6.1.2. Essais de phase II

(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).

(Takada, 2002)

- La radiothérapie ou la radiochimiothérapie n'ont aucun effet démontré sur la survie mais peuvent également contribuer à améliorer les symptômes.
- Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune place pour une thérapie néo-adjuvante.

7. Formes métastatiques

- Les tumeurs métastatiques ou non résecables 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.

8. Surveillance

- Après chirurgie, aucune recommandation particulière de surveillance n'est formulée.
- On peut réaliser une imagerie postopératoire et surveiller les marqueurs s'ils étaient élevés en préopératoire.

9. Thésaurus de protocoles de chimiothérapie

9.1. Gemcitabine en monothérapie

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à **J1, J8 et J15**

Reprise du cycle à J29

Référence

- 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

9.2. Gemox

Gemcitabine 1000 mg/m² en 100 min à **J1**
Oxaliplatine 100 mg/m² à **J2** en 2 heures

Reprise du cycle à J15

9.2.1. Adaptation de doses

- Si toxicité non neurologique de grade 3 ou 4 (NCI CTC), attendre la récupération puis réduire ainsi les doses :
 - Gemcitabine 800 mg/m² (en 80 min)
 - Oxaliplatine 85 mg/m²
- Arrêt de l'oxaliplatine en cas de neuropathie sensitive ou motrice de grade 3 NCI (hypoesthésie sévère ou paresthésies interférant avec la fonction, ou faiblesse objective avec interférence fonctionnelle).

Référence

- 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.

9.3. LV5FU2-Cisplatine

Acide folinique 200 mg/m² (ou **Acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 heures à **J1 et J2**
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m² en 10 min à **J1 et J2**
puis **5-Fluorouracile** 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h à **J1 et J2** (soit 1200 mg/m² pour les 2 jours)
Cisplatine 50 mg/m² en 30 min (précédé et suivi d'une hyperhydratation) à **J2**

reprise du cycle à J15

- Pour pouvoir débiter le cycle, il faut PNN >1500/mm³, Plaquettes >100 000/mm³ et créatininémie <120 µmol/L.

Référence

- Taieb J, Mitry E, Boige V *et al.*
Optimization of 5-fluorouracil (5-Fluorouracile)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-Fluorouracil and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma.
Ann Oncol. 2002 ;13:1192-6.

9.4. ECF

Epirubicine 50 mg/m² à **J1**
Cisplatine 60 mg/m² à **J1** (avec hyperhydratation)
5-Fluorouracile 200 mg/m²/jour IV en continu 24 semaines

Reprise du cycle à J22

Référence

- Rao S, Cunningham D, Hawkins RE *et al.*
Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer.
Br J Cancer. 2005;92:1650-4.

9.5. ECX

Epirubicine 50 mg/m² à **J1**
Cisplatine 60 mg/m² à **J1** (précédé et suivi d'une hyperhydratation)
Capecitabine 1000 mg/m² 2 fois par jour de **J1 à J14**

Reprise du cycle à J22

Référence

- Park SH, Park YH, Lee JN *et al.*
Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma.
Cancer. 2006. 15;106:361-5.

9.6. CAPECITABINE

Capecitabine 1250mg/m², de J1 à J14, J1=22) pendant 6 mois, soit 8 cycles

Reprise du cycle à J22

10. Essais cliniques

- Essai AcSé nivolumab et AcSé pembrolizumab

11. 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 H *et al.*
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 400
- Rao S, Cunningham D, Hawkins RE *et al.*
Phase III study of 5-FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer.
Br J Cancer 2005; 92:1650-54
- 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