



Article scientifique

Article

2022

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Prise en charge du cholangiocarcinome extrahépatique

Litchinko, Alexis; Peloso, Andréa; Toso, Christian; Compagnon, Philippe

How to cite

LITCHINKO, Alexis et al. Prise en charge du cholangiocarcinome extrahépatique. In: Revue médicale suisse, 2022, vol. 18, n° 786, p. 1210–1217. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.786.1210

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:165115>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2022.18.786.1210](https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.786.1210)

Prise en charge du cholangiocarcinome extrahépatique

Dr ALEXIS LITCHINKO^a, Dr ANDREA PELOSO^a, Pr CHRISTIAN TOSO^a et Pr PHILIPPE COMPAGNON^b

Rev Med Suisse 2022; 18: 1210-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.786.1210

Cet article apporte une vision globale des avancées récentes dans le diagnostic et la prise en charge des cholangiocarcinomes extrahépatiques (CCA-EH), en décrivant les rôles respectifs de l'endoscopie, de la chirurgie et de la transplantation. L'évaluation et la prise en charge sont abordées en intégrant les informations cliniques, les différentes modalités d'imagerie, la cytologie et/ou la pathologie, à travers une approche multidisciplinaire. Nous abordons également les tendances épidémiologiques et les facteurs de risque nouvellement identifiés ainsi que l'apport de la radiochimiothérapie. L'approche palliative, tout comme les thérapies ciblées ou l'immunothérapie sont également discutées. Les CCA-EH représentent 90% des cancers des voies biliaires et constituent un défi permanent pour les chirurgiens hépatobiliaires.

Malignant lesions of the extrahepatic biliary system

This article provides an overview of recent advances in the diagnosis and treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas (EH-CCAs), focusing on the role of endoscopy, surgery, and transplantation. It reviews optimal evaluation and management of patients with EH-CCA, including a careful integration of clinical information, imaging studies, cytology and/or histology, as well as a coordinated multidisciplinary approach. It reviews additional therapy such as radio- or chemotherapy either in the neoadjuvant or adjuvant setting. Furthermore, it addresses palliative approaches as well as emerging targeted therapy and immunotherapy. EH-CCAs account for nearly 90% of biliary tract malignancies and present an ongoing challenge for hepatobiliary surgeons.

INTRODUCTION

Le cholangiocarcinome (CCA) est une tumeur rare qui se développe à partir de l'épithélium tapissant l'arbre biliaire. En fonction de la localisation anatomique, on distingue le CCA intrahépatique (CCA-IH) et le CCA extrahépatique (CCA-EH). Ce dernier est ensuite subdivisé en CCA-EH périhilaire ou tumeur de Klatskin (CCA-ph) et CCA-EH distal (CCA-d).¹ Les CCA-EH représentent 90% des cancers des voies biliaires et constituent un défi permanent pour les chirurgiens hépatobiliaires. Ces tumeurs de diagnostic parfois difficile sont de mauvais pronostic. Seule une chirurgie radicale laisse espérer une guérison. Malheureusement, la grande majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé, non résécable.² Dans cet article, nous décrivons les tendances épidémiolo-

giques et les facteurs de risque identifiés. L'évaluation et la prise en charge sont ensuite abordées en intégrant les informations cliniques, les différentes modalités d'imagerie, la cytologie et/ou la pathologie, à travers une approche multidisciplinaire. L'apport de la radiochimiothérapie, l'approche palliative, tout comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie sont également discutés.

Épidémiologie et facteurs de risque

Le CCA est la deuxième tumeur hépatique primitive la plus fréquente et représente 3 à 5% des tumeurs gastro-intestinales diagnostiquées dans le monde.³ Il existe une grande disparité géographique, l'incidence la plus élevée étant observée dans le Sud-Est asiatique, avec des taux standardisés en fonction de l'âge pouvant atteindre 85/10 000 dans le nord-est de la Thaïlande, par exemple, incidence environ 100 fois plus élevée qu'en Amérique du Nord ou en Europe (0,6-1,8/100 000). Le CCA concerne les patients d'âge moyen ou avancé, avec un ratio homme/femme de 1:1,2-1,5.⁴

Le CCA-EH représente environ 90% de tous les CCA (60-70% pour le CCA-ph et 20-30% pour le CCA-d). Bien que la plupart des cas de CCA-EH se développent de façon sporadique, des facteurs de risque associés à une inflammation chronique de l'épithélium biliaire ont été identifiés. En Occident, la cholangite sclérosante primitive est le facteur de risque le plus fréquent, avec un odds ratio supérieur à 100 dans certaines études.⁵ En Asie, ce sont les parasites hépatobiliaires (particulièrement *Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*) qui sont majoritairement responsables du lourd fardeau que représente le CCA. D'autres facteurs, tels que les ectasies kystiques des voies biliaires, les cholédocholithiasés, l'infection par le virus de l'hépatite B, la présence d'une cirrhose, sont également associés à un risque élevé de développer un CCA-EH.^{3,4} Le rôle de l'alcool, des maladies inflammatoires de l'intestin, du diabète de type 2 et de la cigarette est sensiblement moins pondérant.⁴

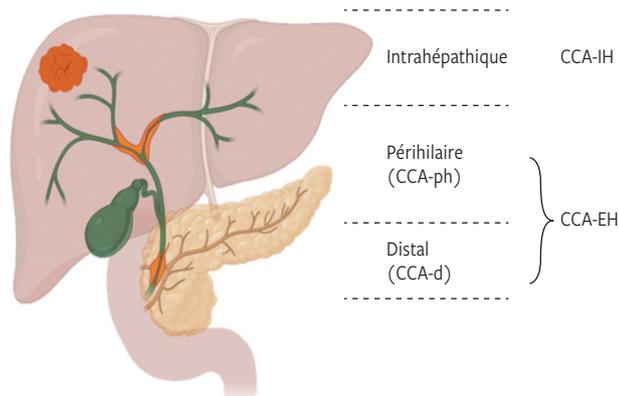
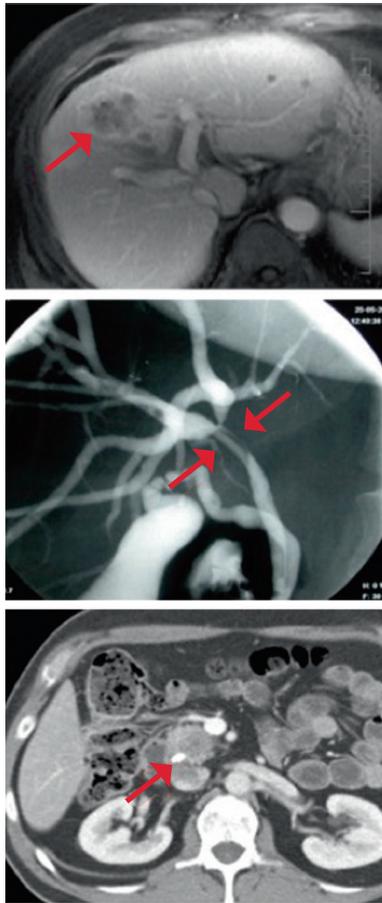
CLASSIFICATIONS

Les CCA sont généralement classés comme intrahépatiques (CCA-IH) ou extrahépatiques (CCA-EH) en fonction de leur localisation anatomique par rapport aux voies biliaires de second ordre (figure 1). Le CCA-IH émerge des canaux biliaires périphériques situés dans le parenchyme hépatique à proximité des branches secondaires des canaux hépatiques gauche et droit et représente 5 à 10% des CCA. Le CCA-EH se subdivise en CCA périhilaire (CCA-ph, appelée aussi « tumeur de Klatskin »), impliquant la confluence biliaire supérieure

^aService de chirurgie viscérale, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de transplantation, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
alexis.litchinko@hcuge.ch | andrea.peloso@hcuge.ch | christian.toso@hcuge.ch
philippe.compagnon@hcuge.ch

FIG 1 Classification des cholangiocarcinomes

Cette classification est basée sur la localisation anatomique des cholangiocarcinomes au sein de l'arbre biliaire. Les cholangiocarcinomes extrahépatiques (CCA-EH) incluent les lésions périhilaire (CCA-ph) et les lésions distales du bas cholédoque (CCA-d). CCA-IH: cholangiocarcinomes intrahépatiques.



dans le hile du foie, et en tumeur plus distale (CCA-d), le plus souvent localisée dans la tête du pancréas.² Le CCA-ph et le CCA-d sont maintenant considérés comme deux entités distinctes dont la biologie tumorale, le diagnostic et la prise en charge diffèrent.⁶

Tumeur de Klatskin

Le CCA-ph représente 60 à 70% des CCA. Au fil du temps, divers systèmes de classification et de stadification ont été introduits afin de fournir un cadre pour la prise en charge chirurgicale du CCA-ph. La classification la plus connue a été proposée pour la première fois par Bismuth et Corlette en 1975,⁷ modifiée au début des années 90,⁸ décrivant 4 sous-types de CCA-ph en fonction de l'implication de la confluence des canaux biliaires droit et gauche (**figure 2**). En soi, il ne s'agit pas d'un système de stadification, mais elle reste largement utilisée en pratique clinique pour guider approximativement l'étendue de la résection hépatique, en fonction de l'extension tumorale intracanalair. Cette classification est cependant limitée par l'absence d'informations cruciales telles que l'atteinte vasculaire, l'atrophie lobaire et la propagation aux ganglions lymphatiques régionaux.⁹ D'autres classifications ont été introduites par la suite, comme celles du

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (**tableau 1**) ou de l'AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) (**tableau 2**).^{10,11} Un groupe d'experts internationaux de l'EHPB (European Hepato-Pancreato-Biliary Association) a récemment proposé une classification encore plus précise, prenant non seulement en compte l'envahissement artériel et veineux, mais aussi le

TABLEAU 1

Classification MSKCC des cholangiocarcinomes extrahépatiques

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

T1	Tumeur envahissant la confluence biliaire ± extension unilatérale à un canal biliaire secondaire
T2	Tumeur envahissant la confluence biliaire ± extension unilatérale à un canal biliaire secondaire avec envahissement d'une branche de la veine porte homolatérale sans atrophie lobaire hépatique homolatérale
T3	Tumeur envahissant la confluence biliaire avec extension bilatérale aux canaux secondaires ou extension unilatérale à un canal biliaire secondaire avec envahissement controlatéral de la veine porte ou extension unilatérale à un canal biliaire secondaire avec atrophie lobaire controlatérale ou envahissement de la veine porte

FIG 2 Classification de Bismuth-Corlette pour le cholangiocarcinome périhilaire

Des images de cholangio-IRM représentatives de chaque type de tumeurs figurent sous chacun des schémas. Le niveau de l'obstruction tumorale est marqué par une flèche (types 1 à 3). Les astérisques marquent les canaux biliaires sectoriels séparés par la tumeur (type 4).

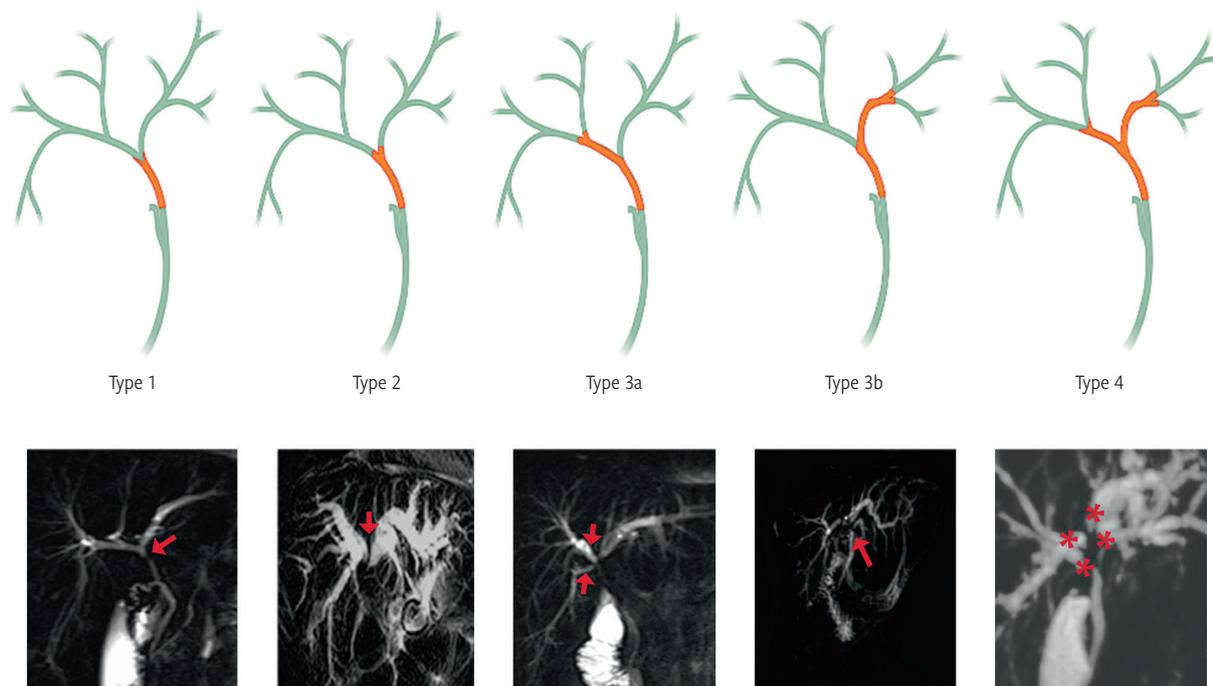


TABLEAU 2 Classification TNM-UICC-AJCC (8^e édition 2017) des CCA-EH proximaux

Cholangiocarcinomes extrahépatiques (CCA-EH) proximaux: CCA périhilaires ou tumeurs de Klatskin.

T	Critères
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ/dysplasie de haut grade
T1	Tumeur confinée à la voie biliaire (invasion jusqu'au muscle ou au tissu fibreux)
T2	Tumeur dépassant la paroi de la voie biliaire
T2a	Extension au tissu adipeux
T2b	Extension dans le parenchyme hépatique adjacent
T3	Atteinte unilatérale des branches de la veine porte ou de l'artère hépatique
T4	Atteinte du tronc de la veine porte ou atteinte bilatérale des branches portales ou Atteinte de l'artère hépatique commune ou Atteinte bilatérale des canaux biliaires secondaires ou Atteinte unilatérale des canaux biliaires secondaires avec envahissement controlatéral de la veine porte ou de l'artère hépatique
N	Critères
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
M	Critères
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

modèle de croissance tumorale, la volumétrie hépatique et l'état du parenchyme hépatique sous-jacent (tableau 3).¹² Cette classification extrêmement complexe est encore en cours de validation.¹³

Cholangiocarcinome distal

Le CCA-d se définit comme une tumeur se développant en dessous de la confluence avec le canal cystique mais au-dessus de l'ampoule de Vater, elle représente 20 à 30% des CCA. La 8^e édition de l'AJCC/UICC est la seule classification disponible actuellement (tableau 4).¹⁴

DIAGNOSTIC

La plupart des patients souffrant de CCA-EH se présentent avec des signes d'ictère obstructif. D'autres symptômes peuvent être observés, tels qu'un vague inconfort ou des douleurs abdominales, une perte de poids et une anorexie. Enfin, les patients se plaignent parfois d'un prurit, qui peut précéder la jaunisse de quelques semaines.

La prise de sang est presque toujours perturbée, sous la forme d'une cholestase ictérique reflétant l'obstruction biliaire. L'association avec une cytolyse hépatique et/ou une perturbation du TP (taux de prothrombine)/INR doit faire suspecter une obstruction ancienne ou une possible hépatopathie sous-jacente. Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique du CCA, l'antigène carbohydrate (CA) 19-9 et l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) peuvent être faussement élevés du fait de la cholestase mais peuvent être très utiles après

TABLEAU 3**Classification du groupe d'experts de l'EHPB**

Cette classification, issue d'un consensus d'experts internationaux de l'EHPB (European Hepato-Pancreato-Biliary Association), est encore en cours de validation.

Bile duct (B)	
B1	Common bile duct
B2	Hepatic duct confluence
B3-R	Right hepatic duct
B3-L	Left hepatic duct
B4	Right and left hepatic ducts
Tumor size (T)	
T1	< 1 cm
T2	1-3 cm
T3	≥ 3 cm
Tumor form (F)	
x	Sclerosing (or periductal)
	Mass-forming (or nodular)
	Mixed Sclerosing and mass-forming
	Polypoid (or intraductal)
Involvement (> 180 degrees) of the portal vein (PV)	
PV0	No portal involvement
PV1	Main portal vein
PV2	Portal vein bifurcation
PV3 R	Right portal vein
PV3 L	Left portal vein
PV4	Right and left portal veins
Involvement (> 180 degrees) of the hepatic artery (HA)	
HA0	No portal involvement
HA1	Proper hepatic artery
HA2	Hepatic artery bifurcation
HA3 R	Right hepatic artery
HA3 L	Left hepatic artery
HA4	Right and left hepatic arteries
Liver remnant volume (V)	
V0	No information on the volume needed (liver resection not foreseen)
V%	Indicate segments Percentage of the total volume of a putative remnant liver after resection
Underlying liver disease (D)	
x	Fibrosis
	Nonalcoholic steatohepatitis
	Primary sclerosing cholangitis
Lymph nodes (N)	
N0	No lymph node involvement
N1	Hilar and/or hepatic artery lymph node involvement
N2	Periaortic lymph node involvement
Metastases (M)	
M0	No distant metastases
M1	Distant metastases (including liver and peritoneal metastases)

TABLEAU 4**Classification TNM-UICC-AJCC (8^e édition 2017) des CCA-EH distaux**

Les stades N et M sont définis de manière identique que pour les CCA-EH proximaux (tableau 2).

CCA-EH: cholangiocarcinomes extrahépatiques.

T	Critères
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ/dysplasie de haut grade
T1	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur moins de 5 mm de profondeur
T2	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 5 mm et moins de 12 mm de profondeur
T3	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 12 mm de profondeur
T4	Atteinte du tronc cœliaque, de l'artère mésentérique supérieure et/ou de l'artère hépatique commune
N	
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
M	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

décompression des voies biliaires. Bien que la valeur diagnostique du CA 19-9 soit limitée, un taux sérique très élevé (c'est-à-dire > 600 U/ml) peut indiquer une maladie métastatique.¹⁵ En cas de taux élevés lors de la présentation initiale, une augmentation du taux de CA 19-9 peut être le premier signe de maladie récurrente au cours du suivi postopératoire. L'immunohistochimie tumorale peut aider, les CCA étant classiquement cytokératine (CK) 7+, CK19+, CK20+ ou CK20-. Le profil immunohistochimique est cependant peu spécifique.

Dans la mesure du possible, l'imagerie doit être réalisée avant tout drainage des voies biliaires, l'évaluation de l'extension tumorale pouvant être plus difficile du fait de la décompression et/ou d'artefacts potentiels après mise en place de stents métalliques.

L'échographie abdominale fournit des informations préliminaires sur le niveau d'obstruction des voies biliaires et l'extension tumorale. Elle permet d'identifier des masses intrahépatiques ou peut faire suggérer d'autres étiologies (exemple: cholédocholithiase ou syndrome de Mirizzi). En mode doppler, une atteinte vasculaire peut être évoquée.

Le scanner avec injection de contraste et l'IRM/cholangiographie par résonance magnétique représentent les modalités les plus performantes pour diagnostiquer le CCA-ph.^{16,17} L'interprétation doit se concentrer sur la localisation et l'étendue de l'atteinte biliaire, l'atteinte des structures vasculaires (artère hépatique, veine porte (VP), vaisseaux mésentériques supérieurs) et les signes d'une maladie métastatique

intrahépatique, locorégionale (ganglions lymphatiques péri-hilaires) ou à distance.² L'imagerie en coupe pour le CCA-ph fournit également des informations extrêmement précieuses concernant les volumes hépatiques, l'atteinte du lobe caudé et l'atrophie lobaire. Les performances de l'IRM et de la tomodensitométrie pour prédire la résecabilité dépassent 75%.¹⁸ Le scanner est moins performant pour le CCA-d, car l'évaluation de la propagation de la tumeur le long et à l'intérieur du cholédoque intrapancréatique est limitée.

Le PET-CT ne doit pas être proposé de manière systématique car les CCA sont très peu avides du fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG).

La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) offre une excellente visualisation de l'arbre biliaire et du niveau de la sténose.^{2,19} La cholangiographie transhépatique percutanée (CTH) peut être nécessaire chez les patients présentant des lésions péri-hilaires constrictives qui ne se prêtent pas à la CPRE.²⁰ Les 2 approches permettent un prélèvement de tissus par brosse ou biopsie et la pose d'un stent biliaire.¹ Le caractère fibreux du CCA rend souvent difficile l'obtention d'un diagnostic pathologique; les brossages et les lavages endoscopiques donnent un résultat positif chez seulement environ 40% des patients.¹⁹ L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) utilise des sondes fluorescentes pour détecter l'aneuploïdie chromosomique. Cette technique cytologique augmente la sensibilité jusqu'à 68% sans compromettre la spécificité.²¹

La cholangioscopie (Spyglass) fournit une visualisation directe du système biliaire, permettant une meilleure sensibilité et spécificité (90 et 95,8%, respectivement) par rapport à la CPRE.²²

L'échographie intracanalair, la cholédochoscopie endoscopique et l'endomicroscopie laser confocale (Cellvizio) représentent des technologies endoscopiques plus avancées mais qui ne sont pas encore utilisées dans la pratique clinique de routine.¹

L'indication de biopsie d'une lésion suspecte d'être un CCA-EH doit toujours être discutée lors d'une réunion multidisciplinaire hépatobiliaire qui doit inclure un chirurgien transplantateur. La biopsie n'est pas recommandée chez les patients qui peuvent être candidats à une résection ou à une transplantation en raison du taux élevé d'ensemencement du trajet de ponction.¹⁸ Néanmoins, une confirmation histologique est indispensable avant chimio- ou radiothérapie, qu'il s'agisse d'une situation palliative ou néoadjuvante à une chirurgie.¹⁸

CHIRURGIE

Tumeur de Klatskin

L'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection chirurgicale avec des marges négatives (c'est-à-dire R0) tout en préservant un volume de foie restant adéquat. L'évaluation préopératoire de la résecabilité chirurgicale nécessite une concertation multidisciplinaire. Mais finalement, la décision de réséquer ou non ne peut être prise qu'au moment de l'exploration chirurgicale.

FIG 3 Anse montée en Y selon Roux

Status après hépatectomie gauche élargie au segment 1. L'anastomose biliodigestive porte sur les 2 canaux biliaires sectoriels droits, préalablement adossés (2 drains d'Escat vont être positionnés en transanastomotique et extériorisés en aval dans l'anse jéjunale selon la technique de Voelker).



La résecabilité implique l'absence de maladie disséminée, d'invasion d'organes extrahépatiques, de maladie ganglionnaire ou métastatique à distance et d'invasion vasculaire étendue.²³ Les tumeurs avec: 1) extension aux radicaux biliaires de second ordre et atteinte vasculaire controlatérale; 2) extension bilatérale aux radicaux biliaires de second ordre; ou encore 3) atrophie lobaire et extension controlatérale aux canaux biliaires de second ordre ou atteinte des vaisseaux afférents controlatéraux, sont classiquement considérées comme non résecables.¹⁸

La chirurgie peut débuter par une laparoscopie pour exclure d'éventuelles métastases intrapéritonéales ou hépatiques occultes, évitant une laparotomie inutile. La laparoscopie est particulièrement recommandée chez les patients à haut risque tels que ceux présentant une maladie avancée à l'imagerie préopératoire ou des taux de CA 19-9 nettement élevés (c'est-à-dire > 1000 U/ml).¹⁵

Une exérèse à visée curative nécessite le plus souvent une résection de la voie biliaire extrahépatique associée à une hémihépatectomie élargie et une lymphadénectomie régionale. La continuité biliaire est rétablie à travers une anastomose hépatico-jéjunale sur anse en Y selon Roux (**figure 3**).

Un examen histologique extemporané des tranches de section biliaire distale et proximale est essentiel pour exclure une propagation le long des voies biliaires. Cette évaluation peropératoire doit être effectuée avec prudence car des taux de faux négatifs atteignant 9% ont été rapportés.²⁴

Quel que soit le type d'hémihépatectomies (étendues au canal hépatique gauche pour les tumeurs Bismuth IIIA, ou aux canaux biliaires de second ordre pour les tumeurs Bismuth IIIB), la résection «en bloc» de routine du lobe caudé est essentielle pour obtenir des marges chirurgicales négatives.¹⁸

Les tumeurs Bismuth IV sont classiquement considérées comme une contre-indication à la chirurgie. Cependant, des centres experts ont rapporté des survies à long terme après résection de ces tumeurs, avec une faible mortalité périopératoire.²⁵

L'exérèse chirurgicale doit être réalisée avec la marge de résection la plus large techniquement possible, en tenant soigneusement compte du risque d'insuffisance hépatique postopératoire associée à une résection parenchymateuse excessive.²⁴

L'intérêt d'un curage ganglionnaire locorégional systématique est aujourd'hui recommandé en raison de son impact pronostique majeur.²⁶ Pour une stadification précise, au moins 7 ganglions lymphatiques doivent être analysés.²⁷ Un envahissement ganglionnaire au-delà du premier relais (atteinte N2) est considéré comme une contre-indication à la résection à visée curative. Seuls les ganglions lymphatiques N2 suspects doivent être analysés.

Pour éviter une insuffisance hépatique, les patients doivent être soigneusement évalués en préopératoire avec une détermination précise du volume et de la fonctionnalité du futur foie restant (FFR) et un drainage biliaire approprié.²⁶ Pour l'un des centres les plus expérimentés au monde, l'embolisation de la veine porte (EP) doit être effectuée lorsque le volume du FFR est inférieur à 40%.²⁸ Le drainage biliaire préopératoire est fortement recommandé en cas de cholangite obstructive, de chimiothérapie néoadjuvante, de malnutrition induite par l'hyperbilirubinémie, d'insuffisance hépatique ou rénale, et enfin en cas d'EP pour volume inadéquat du FFR (l'obstruction biliaire altérant la régénération hépatique).^{18,26} Stratégiquement, le drainage biliaire concerne en première intention le FFR. Il n'y a pas de recommandations claires concernant la durée optimale du drainage ou le taux de bilirubine sérique à atteindre avant résection. En raison du risque d'ensemencement tumoral (de l'ordre de 1,4 à 5%) avec le drainage biliaire percutané,²⁹ la voie endoscopique est préconisée par beaucoup d'équipes. En l'absence d'études contrôlées randomisées, aucune de ces deux procédures ne peut être clairement recommandée. En pratique, le choix de la modalité varie d'un centre à l'autre, en fonction de son expérience propre avec une technique particulière.¹⁸

La nécessité d'une résection vasculaire est justifiée à la condition que des marges négatives puissent être obtenues. La résection de la VP peut être associée à l'hépatectomie.³⁰ Elle n'augmente pas la morbidité opératoire mais ne doit pas être systématique. La décision doit être prise en peropératoire à la lumière de l'envahissement tumoral.³¹ En revanche, la résection de l'artère hépatique doit rester exceptionnelle. Elle est soutenue par quelques-uns, mais ne doit être effectuée que chez des patients sélectionnés et dans des centres experts.²⁸

La transplantation hépatique (TH) peut parfois être proposée pour des tumeurs non résécables. La TH offre également l'avantage d'éliminer une hépatopathie sous-jacente, telle que la cholangite sclérosante primitive (CSP). La Mayo Clinic a initié la première l'utilisation d'un protocole de radiochimiothérapie néoadjuvante avant TH chez des patients soigneusement sélectionnés avec des tumeurs non résécables,³²

rapportant une survie globale à 5 ans de 75% dans une mise à jour récente de leur expérience.³³ Dans une large cohorte nord-américaine incluant 12 centres à haut volume d'activité, Murad et coll.³⁴ ont confirmé l'efficacité de cette stratégie chez des patients très sélectionnés, avec un taux de survie sans récurrence à 5 ans atteignant 72%. Une étude contrôlée randomisée évaluant l'intérêt de la TH pour les CCA-ph résécables est actuellement en cours dans l'essai TRANSPHIL (ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT02232932).

Bien que la plupart des cas de CCA-EH se développent de manière sporadique, une chirurgie prophylactique peut être indiquée chez les patients présentant certains facteurs de risque bien identifiés. En cas de CSP, la TH représente la seule option potentiellement curative. Elle est proposée dans les formes évoluées de la maladie, offrant d'excellents résultats à long terme. Une chirurgie prophylactique est également recommandée pour les kystes du cholédoque afin d'éviter la transformation maligne.³⁵ Elle implique l'ablation complète de la voie biliaire dilatée et la confection d'une anastomose hépatojéjunale.

Cholangiocarcinome distal

Ces tumeurs requièrent une duodéno pancréatectomie céphalique avec curage ganglionnaire et résection de la voie biliaire principale en zone saine selon l'analyse extemporanée. Une maladie métastatique à distance et une atteinte vasculaire significative (contact sur > 180 degrés de l'artère hépatique ou de l'artère mésentérique supérieure et/ou atteinte > 2 cm de la VP ou de la veine mésentérique supérieure (VMS)) représentent des contre-indications classiques à la chirurgie.³⁶ Une résection de la VP/VMS peut s'avérer nécessaire au cours de la duodéno pancréatectomie, uniquement dans les centres experts. Le drainage biliaire préopératoire est recommandé uniquement si un traitement néoadjuvant doit être considéré, en particulier en cas de tumeur «borderline».^{1,2}

RÉSULTATS CLINIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Les résections hépatiques majeures CCA-ph sont associées à une morbidité élevée (supérieure à celle des mêmes résections effectuées pour d'autres indications).²⁸ Les taux de survie globale à 5 ans après résection chirurgicale oscillent entre 20 et 35%.^{28,37,38} Malgré une résection potentiellement curative, la récurrence de la maladie est de 50 à 70%, le plus souvent dans les 2 ans après la chirurgie.

La marge de résection et l'atteinte ganglionnaire sont les principaux facteurs prédictifs de survie.^{39,40} Malgré la proportion élevée de métastases ganglionnaires, nous ne disposons d'aucune preuve suggérant qu'un curage ganglionnaire étendu améliore la survie à long terme.¹ Dans une moindre mesure, le degré de différenciation histologique représente également un facteur pronostique significatif.^{39,40} Enfin, les résultats sont nettement plus favorables dans les centres à haut volume d'activité.^{18,28,41}

La survie médiane après résection à visée curative pour CCA-d varie de 18 à 39 mois, avec un taux de survie global à 5 ans

oscillant entre 27 et 52%.⁴² La marge de résection, l'atteinte ganglionnaire, le grade et la taille de la tumeur, l'invasion périnerveuse ou lymphovasculaire, l'invasion vasculaire, et enfin la profondeur de l'invasion tumorale sont tous des facteurs prédictifs de survie.^{42,43}

THÉRAPIE PÉRIOPÉRATOIRE

Traitement néoadjuvant

Comme évoqué plus haut, la TH pour CCA-ph non résécable offre la plus grande expérience de traitement néoadjuvant pour le CCA-EH.³³ L'efficacité d'un traitement néoadjuvant avant résection chirurgicale du CCA-EH n'est pas bien définie.⁴⁴

Traitement adjuvant

Le consensus actuel concernant le traitement adjuvant du CCA-EH est largement basé sur les essais BILCAP et SWGo809.^{45,46} Selon les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), les patients qui ont subi la résection d'un CCA-EH doivent se voir proposer une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pendant une durée de 6 mois.⁴⁷ Pour les patients avec une marge chirurgicale positive (résection R1) ou des ganglions envahis, une radiochimiothérapie adjuvante doit être discutée en prenant en compte la balance bénéfices/risques de ce traitement.^{47,48}

PRISE EN CHARGE PALLIATIVE

La grande majorité des patients présentent une maladie non résécable et/ou des comorbidités contre-indiquant une prise en charge curative, avec une survie médiane d'environ 3 mois.⁴⁹ De plus, un pourcentage important de patients ayant subi une résection meurent finalement d'une récidive.⁵⁰ Les interventions palliatives peuvent atténuer les symptômes, améliorer la qualité de vie et potentiellement prolonger la survie.¹

L'objectif du drainage biliaire est de faire régresser l'ictère et le prurit associé, mais aussi de prévenir la cholangite et la dysfonction hépatique. Avant d'avoir définitivement défini le projet thérapeutique, le drainage doit se faire dans un premier temps à l'aide d'un stent plastique ou métallique couvert autoexpansible. Les stents métalliques nus autoexpansibles sont, eux, réservés aux situations palliatives définitives car non amovibles. Les résultats des stents métalliques biliaires placés par voie percutanée et endoscopique sont comparables.⁵¹ Le drainage chirurgical des voies biliaires n'est, quant à lui, pas recommandé, car grevé d'une morbidité plus élevée que le drainage endoscopique ou percutané.

Enfin, plusieurs lignes de traitements palliatifs oncologiques ont vu le jour ces dernières années; l'association gemcitabine/cisplatine est la première ligne actuellement recommandée pour les patients avec un stade avancé, permettant une médiane de survie d'environ 11,7 mois.⁵²

L'immunothérapie et les thérapies ciblées offrent de nouvelles perspectives et plusieurs essais de phases III sont en cours.^{53,54} Ces thérapies moléculaires comprennent les inhibiteurs de

l'isocitrate déshydrogénase (IDH) ou de BRAF, les thérapies dirigées anti-HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), et les inhibiteurs de points de contrôle (ou checkpoints) immunitaires (anti-PD-1 (Programmed Cell Death 1)/PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand 1)).⁵³ Ces thérapies émergentes ont démontré des profils d'innocuité et de réponse clinique favorables chez les patients atteints d'une maladie avancée qui ne répondent pas ou sont intolérants à la chimiothérapie.

La radiothérapie peut être indiquée au stade localement avancé, essentiellement à visée antalgique; certaines équipes ont également rapporté les effets positifs de la radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT) sur le contrôle de la maladie et avec une morbidité acceptable.⁵⁵ La neurolyse coeliaque n'a, quant à elle, pas montré d'effet antalgique efficace dans les cancers des voies biliaires.

CONCLUSION

L'évaluation préopératoire de la résécabilité chirurgicale du CCA-EH nécessite une concertation multidisciplinaire. La résection chirurgicale avec marges négatives reste le seul espoir de traitement à visée curative. La marge de résection et l'atteinte ganglionnaire sont les principaux facteurs prédictifs de survie. Malheureusement, la grande majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé, non résécable.² Les patients réséqués doivent se voir proposer une chimiothérapie adjuvante par capécitabine. Combinée à une thérapie néoadjuvante, la transplantation peut être envisagée chez des patients hautement sélectionnés se présentant avec un CCA-ph non résécable et sans envahissement ganglionnaire. La prise en charge palliative repose sur le drainage biliaire, la chimiothérapie par l'association gemcitabine/cisplatine, et la radiothérapie. Les nouvelles thérapies ciblées et l'immunothérapie offrent des perspectives très prometteuses.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La résection chirurgicale du cholangiocarcinome extrahépatique avec marges négatives reste le seul espoir de traitement à visée curative, avec des résultats significativement plus favorables dans les centres à haut volume d'activité
- La marge de résection et l'atteinte ganglionnaire sont les principaux facteurs prédictifs de survie après chirurgie du cholangiocarcinome périhilaire
- Les patients réséqués doivent se voir proposer une chimiothérapie adjuvante par capécitabine
- En cas de cholangiocarcinome périhilaire non résécable, la transplantation hépatique précédée d'un traitement néoadjuvant peut être proposée chez des patients très sélectionnés
- L'immunothérapie et les thérapies ciblées offrent de nouvelles perspectives

- 1 **Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, et al. Evaluation and Management of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer* 2016;122:1349-69.
- 2 **Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2019;99:315-35.
- 3 *Clements O, Eliahou J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hepatol* 2020;72:95-103.
- 4 Tyson GL, El-Serag HB. Risk Factors for Cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:173-84.
- 5 Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer Risk in Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Prevention, and Surveillance Strategies. *World J Gastroenterol* 2019;25:659-71.
- 6 **Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017;11:13-26.
- 7 Bismuth H, Corlette M. Intrahepatic Cholangioenteric Anastomosis in Carcinoma of the Hilus of the Liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:170-8.
- 8 **Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management Strategies in Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:31-8.
- 9 Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1889-99.
- 10 Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, Resectability, and Outcome in 225 Patients with Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:517-9.
- 11 *Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-4.
- 12 DeOliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New Staging System and a Registry for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;53:1363-71.
- 13 Luo Y. A New Clinical Classification of Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor). *Open Access J Surg* 2017;2.
- 14 Jun SY, Sung YN, Lee JH, et al. Validation of the Eighth American Joint Committee on Cancer Staging System for Distal Bile Duct Carcinoma. *Cancer Res Treat* 2019;51:98-111.
- 15 Levy C, Lym J, Angulo P, et al. The Value of Serum CA 19-9 in Predicting Cholangiocarcinomas in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1734-40.
- 16 *Chen HW, Lai ECH, Pan AZ, et al. Preoperative Assessment and Staging of Hilar Cholangiocarcinoma with 16-Multi-detector Computed Tomography Cholangiography and Angiography. *Hepatogastroenterology* 2009;56:578-83.
- 17 Chryssou E, Guthrie JA, Ward J, Robinson PJ. Hilar Cholangiocarcinoma: MR Correlation with Surgical and Histological Findings. *Clin Radiol* 2010;65:781-8.
- 18 **Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar Cholangiocarcinoma: Expert Consensus Statement. *HPB (Oxford)* 2015;17:691-9.
- 19 Tamada K, Ushio J, Sugano K. Endoscopic Diagnosis of Extrahepatic Bile Duct Carcinoma: Advances and Current Limitations. *World J Clin Oncol* 2011;2:203-16.
- 20 *Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383:2168-79.
- 21 Brooks C, Gausman V, Kokoy-Mondragon C, et al. Role of Fluorescent In Situ Hybridization, Cholangioscopic Biopsies, and EUS-FNA in the Evaluation of Biliary Strictures. *Dig Dis Sci* 2018;63:636-44.
- 22 *Dimas ID, Fragaki M, Vardas E, Paspatis GA. Digital Cholangioscopy (Spyglass™) in the Diagnosis of Cholangiocarcinoma. *Ann Gastroenterol* 2017;30:253.
- 23 Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML, Kozuch P. Gallbladder and Biliary Tract Carcinoma: A Comprehensive Update, Part 1. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:889-96.
- 24 **Endo I, House MG, Klimstra DS, et al. Clinical Significance of Intraoperative Bile Duct Margin Assessment for Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2104-12.
- 25* Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, et al. Surgical Resection for Bismuth type IV Perihilar Cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018;105:829-38.
- 26 Lidsky ME, Jarnagin WR. Surgical Management of Hilar Cholangiocarcinoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Ann Gastroenterol Surg* 2018;2:304-12.
- 27 Ito K, Ito H, Allen PJ, et al. Adequate Lymph Node Assessment for Extrahepatic Bile Duct Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010;251:675-81.
- 28 *Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of Surgical Treatment for Perihilar Cholangiocarcinoma: A Single-Center 34-Year Review of 574 Consecutive Resections. *Ann Surg* 2013;258:129-40.
- 29 Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Verification of the Oncologic Inferiority of Percutaneous Biliary Drainage to Endoscopic Drainage: A Propensity Score Matching Analysis of Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma. *Surgery* 2017;161:394-404.
- 30 **Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, et al. Oncological Superiority of Hilar En Bloc Resection for the Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1602-8.
- 31 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;40:489-95.
- 32 **Heimbach J, Gores G, Haddock M, et al. Liver Transplantation for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:201-7.
- 33 Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010;23:692-7.
- 34 *Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiation, Followed by Liver Transplantation, for Perihilar Cholangiocarcinoma at 12 US Centers. *Gastroenterology* 2012;143:88-98.
- 35 Bismuth H, Krissat J. Choledochal Cystic Malignancies. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl.4):94-8.
- 36 *Schulick RD. Criteria of Unresectability and the Decision-Making Process. *HPB (Oxford)* 2008;10:122-5.
- 37 *Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical Outcomes and Predicting Factors of Curative Resection in Patients with Hilar Cholangiocarcinoma: 10-Year Single-Institution Experience. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1672-9.
- 38 Nuzzo G. Improvement in Perioperative and Long-term Outcome After Surgical Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 2012;147:26-34.
- 39 *Tang Z, Yang Y, Zhao Z, et al. The Clinicopathological Factors Associated with Prognosis of Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11999.
- 40 Hu HJ, Jin YW, Shrestha A, et al. Predictive Factors of Early Recurrence after R0 Resection of Hilar Cholangiocarcinoma: A Single Institution Experience in China. *Cancer Med* 2019;8:1567-75.
- 41 *Cannon RM, Brock G, Buell JF. Surgical Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: Experience Improves Resectability. *HPB (Oxford)* 2012;14:142-14.
- 42 Zhou Y, Liu S, Wu L, Wan T. Survival after Surgical Resection of Distal Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors. *Asian J Surg* 2017;40:129-38.
- 43 Wellner UF, Shen Y, Keck T, Jin W, Xu Z. The Survival Outcome and Prognostic Factors for Distal Cholangiocarcinoma Following Surgical Resection: A Meta-Analysis for the 5-Year Survival. *Surg Today* 2017;47:271-9.
- 44 Frosio F, Mocchegiani F, Conte G, et al. Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma: Review of the Literature. *World J Gastrointest Surg* 2019;11:279-86.
- 45 **Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al., BILCAP Study Group. Capecitabine Compared with Observation in Resected Biliary Tract Cancer (BILCAP): A Randomised, Controlled, Multicentre, Phase 3 Study. *Lancet Oncol* 2019;20:663-73.
- 46 *Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, 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* 2015;33:2617-22.
- 47 **Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1015-27.
- 48 Cheng Q, Luo X, Zhang B, et al. Predictive Factors for Prognosis of Hilar Cholangiocarcinoma: Postresection Radiotherapy Improves Survival. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:202-7.
- 49 Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. "Natural History" of Unresected Cholangiocarcinoma: Patient Outcome After Noncurative Intervention. *Mayo Clin Proc* 1995;70:425-9.
- 50 **Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, Resectability, and Outcome in 225 Patients with Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-19.
- 51 Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative Treatment with Self-Expandable Metallic Stents in Patients with Advanced Type III or IV Hilar Cholangiocarcinoma: A Percutaneous Versus Endoscopic Approach. *Gastrointest Endosc* 2009;69:55-62.
- 52 *Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-81.
- 53 Sen S, Shroff RT. Emerging Targeted and Immunotherapies in Cholangiocarcinoma. *Oncology & Hematology Review (US)* 2019;15:71.
- 54 Turkes F, Carmichael J, Cunningham D, Starling N. Contemporary Tailored Oncology Treatment of Biliary Tract Cancers. *Gastroenterol Res Pract* 2019;2019:7698786.
- 55 Jung DH, Kim MS, Cho CK, et al. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Unresectable Primary or Recurrent Cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol J* 2014;32:163-9.

* à lire

** à lire absolument