

Cholangiocarcinome extrahépatique

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (**OncoBFC**) et du Grand Est (**NEON**), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 29 décembre 2021.

1. Généralités

- Seule la prise en charge des tumeurs périhilaires sera abordée dans cette référence.
- Tumeur de KLATSKIN :
 - elle correspond à un adénocarcinome biliaire situé au niveau du hile
 - elle est appelée cholangiocarcinome et intégrée aux cholangiocarcinomes extrahépatiques de la voie biliaire.

2. Bilans

2.1. Bilan diagnostique

- TDM et IRM hépatique et cholangio-IRM.

2.2. Bilan d'extension

- Les examens sont à réaliser avant la mise en place d'une prothèse biliaire.
- Le bilan d'évaluation doit idéalement être pratiqué au sein ou en relation étroite avec une équipe chirurgicale entraînée à la chirurgie hépatique.
- TDM avec reconstructions et évaluation vasculaire (porte et artère).
- Si la résécabilité apparaît possible : nécessité de discussion avec l'équipe chirurgicale, avant de proposer un drainage-protection du futur foie restant par voie percutanée ou endoscopique. Proscrire les prothèses métalliques définitives pouvant contre-indiquer une résection future.
- Une TEP-FDG peut éventuellement être demandée si une résection curative est envisagée, si elle ne retarde pas le bilan.

3. Classifications

3.1. Classification anatomique

3.1.1. Cancer du tiers supérieur

- Atteignant le canal hépatique commun et la convergence biliaire = tumeur de KLATSKIN.

3.1.2. Cancer du tiers moyen

- Tumeur entre le canal cystique et le bord supérieur du duodénum.

3.1.3. Cancer du tiers inférieur

- Tumeur comprise entre le bord supérieur du duodénum et l'ampoule de Vater.

3.2. Classification de Bismuth-Corlette (tumeur de Klatskin)

Type I	Tumeur sous la convergence, sans l'atteindre
Type II	Tumeur atteignant le plafond de la convergence
Type III	Droit : atteint la convergence secondaire du canal droit Gauche : atteint la convergence secondaire du canal gauche
Type IV	Atteinte des deux convergences secondaires des canaux droit et gauche

- Cette classification est peu utile car elle n'évalue pas l'envahissement vasculaire. Il est aussi important de noter que le type IV n'est pas synonyme de non résécabilité. L'imagerie doit, dans ces cas-là, être analysée par un chirurgien hépatobiliaire.

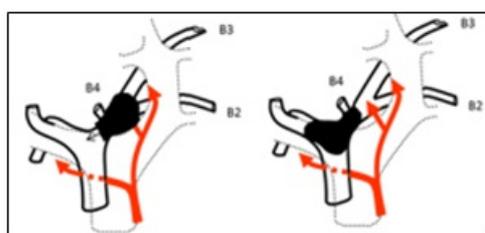
3.3. Classification du MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

(Jarnagin, 2005)

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 controlatérale de la veine porte ou extension unilatérale à un canal biliaire secondaire avec atrophie lobaire controlatérale ou envahissement de la veine porte

3.4. Classification XY

(Boudjema, 2013)



- Le type X (schéma de gauche) correspond aux tumeurs envahissant la confluence des canaux biliaires des segments hépatiques 2 et 3 (B2-B3), quelle que soit l'extension tumorale à la partie droite du hile. Cette localisation impose une résection hépatique gauche, en général élargie à droite avec nécessité de résection-reconstruction vasculaire, du fait de l'association très fréquente d'envahissement vasculaire hépatique droit. Ce type correspond en fait au type Bismuth IIIB.
- Le type Y (schéma de droite) correspond aux tumeurs situées plus à droite dans le hile, et en tous les cas respectant la convergence B2-B3. Cette localisation impose une hépatectomie droite élargie aux segments 1 et 4, avec plus rarement la nécessité de résection-reconstruction vasculaire. Ce type correspond en fait au type Bismuth I, II, IIIA et IV atteignant B4 mais respectant B2-3.

3.5. Classification TNM (8^{ème} édition 2017)

- Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes des voies biliaires extrahépatiques et au canal cholédoque. Une confirmation histologique est indispensable.
- Les **ganglions lymphatiques régionaux** sont les ganglions cystiques, les ganglions péricholédociens, hilaires, péri-pancréatiques (tête seulement), périoduodénaux, périportaux, cœliaques et mésentériques supérieurs.

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 paroi des canaux biliaires à une profondeur <5 mm
T2	Tumeur envahissant la paroi des canaux biliaires à une profondeur comprise entre 5 et 12 mm
T3	Tumeur envahissant la paroi des canaux biliaires à une profondeur >12 mm
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque, l'artère mésentérique supérieure et/ou l'artère hépatique commune
N - Adénopathies régionales	
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N1	Métastases envahissant de 1 à 3 ganglions
N2	Métastases envahissant 4 ganglions ou plus
M - Métastases à distances	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance

3.6. 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.

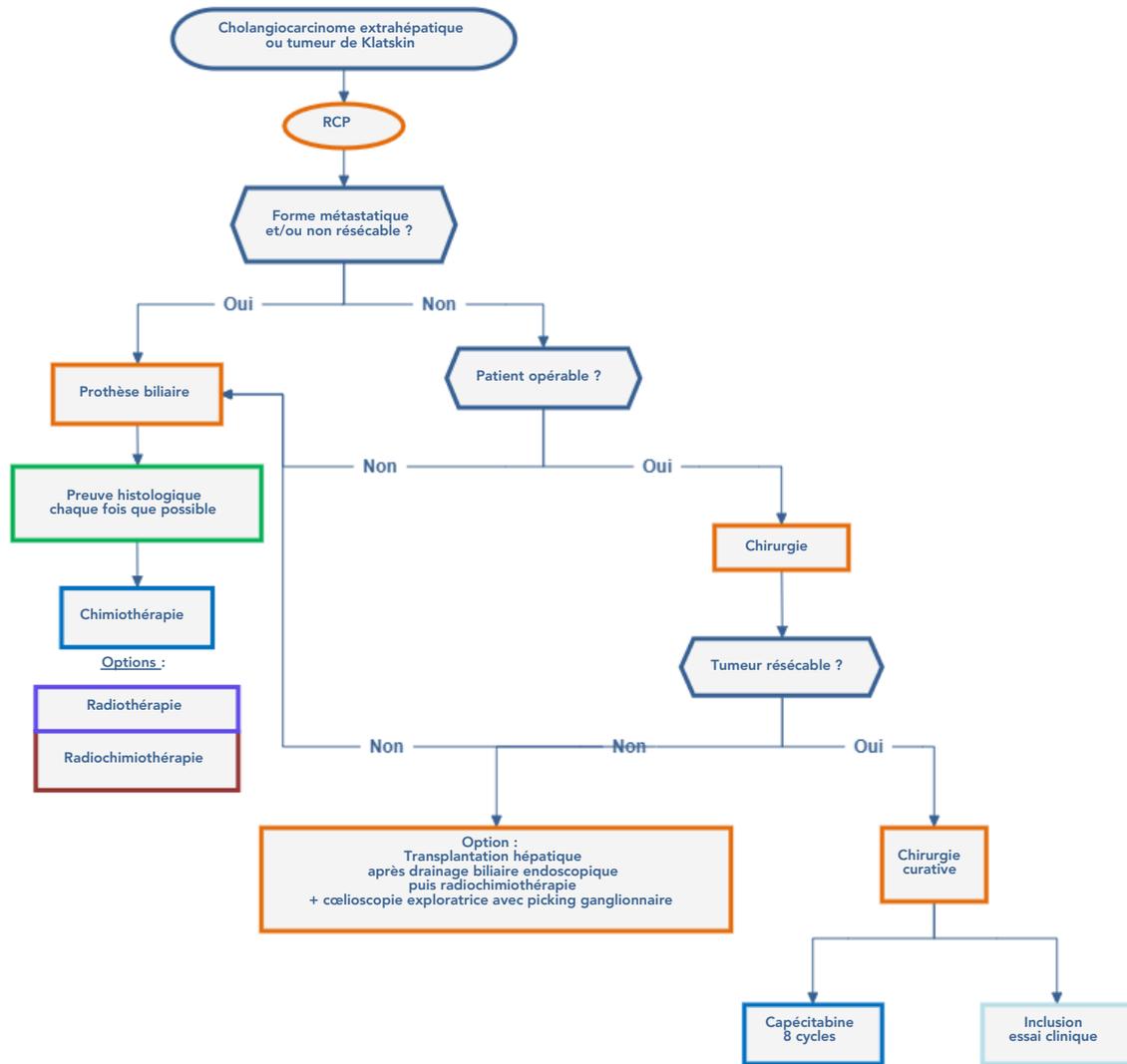
3.7. Stades

Groupement par stades			
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Stade IIIA	T1, T2, T3	N2	M0
Stade IIIB	T4	tous N	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

4. Informations minimales pour présenter un dossier de cholangiocarcinome extrahépatique en RCP

- RCP avec présence d'un chirurgien hépatobiliaire.
- 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 référence de bonnes pratiques.

5. Cholangiocarcinome extrahépatique ou tumeur de Klatskin



6. Chirurgie

- Cette référence a été élaborée 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](#).
- Le **drainage biliaire** préopératoire est optionnel, son indication ne devrait être posée qu'après concertation avec l'équipe chirurgicale. En cas de drainage biliaire, drainer uniquement le futur foie restant et éviter la mise en place de prothèses métalliques non extractibles.
- Les **caractéristiques techniques du geste chirurgical** à visée curative seront déterminées par l'équipe chirurgicale en fonction des résultats du bilan d'extension locale et de la volumétrie hépatique qui pourrait imposer une préparation par embolisation portale.
- **Objectif** : chirurgie R0. Examen extemporané de la tranche de section biliaire proximale et distale / vasculaire.
- Analyse extemporanée du curage ganglionnaire pour décision de la poursuite ou non de la chirurgie, notamment en cas de maladie N+ chez un patient fragile, nécessitant une résection élargie complexe.
- 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.

7. Traitements adjuvants

7.1. Chimiothérapie adjuvante

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

- Réduction du risque de rechute et de décès.
- Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante, dans tous les cas y compris pour les tumeurs pN1 ou R1.
- Bénéfice de survie pour la capécitabine adjuvante par rapport à la chirurgie seule ([Essai BILCAP](#)).

7.2. Option : radiothérapie adjuvante

(Bonet, 2012)

- Une méta-analyse sur l'utilité de la radiothérapie adjuvante a montré un bénéfice en survie globale pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome extrahépatique, les patients irradiés étant plus souvent R1 que les autres.

8. Procédures palliatives

- Toutes les remarques effectuées pour la chimiothérapie, la radiothérapie et les procédures palliatives des cancers de la **vésicule biliaire** s'appliquent aux cholangiocarcinomes.
- En cas de chimiothérapie palliative, nécessité de recherche systématique de ré-arrangement ou fusion des gènes *IDH 1* et *FGFR 2*.
- Stéréotaxie.
- Radiofréquence.

9. Surveillance

- Aucune recommandation particulière de surveillance n'est formulée.

10. Thésaurus de protocoles de chimiothérapie

Cf. référence Cholangiocarcinome intrahépatique.

11. Essais cliniques

- **FIGHT-302** : Etude de phase 3, randomisée, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi du pémgatinib par rapport à la chimiothérapie associant la gemcitabine et le cisplatine dans le traitement de première intention de patients ayant un cholangiocarcinome non résecable ou métastatique avec réarrangement du gène FGFR2
 - Statut : Ouvert (03-06-2019 - 28-06-2026)
 - Promoteur : Incyte Corporation
- **FOENIX-CCA3** : Etude de phase 3, randomisée comparant l'efficacité du futibatnib par rapport à une chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine, comme traitement de 1ère ligne, chez des patients ayant un cholangiocarcinome avancé porteur de réarrangements du gène FGFR2
 - Statut : Ouvert (01-03-2020 - 26-02-2026)
 - Promoteur : Taiho Oncology, Inc.
- **MIME** : Évaluation de la réponse d'imagerie métabolique multiorgane d'Abemaciclib
 - Statut : Ouvert (19-12-2018 - 15-10-2021)
 - Promoteur : Institute Jules Bordet
- **PROOF** : Étude de phase 3 du BGJ398 (infigratinib oral) dans le cholangiocarcinome de première ligne avec fusions/translocations du gène FGFR2
 - Statut : Ouvert (27-12-2019 - 30-01-2026)
 - Promoteur : QED Therapeutics, Inc.
- **SCINTIVOL** : Scintigraphie hépatobiliaire couplée à la volumétrie pour évaluer le risque d'insuffisance hépatique postopératoire des hépatectomies.
 - Statut : Ouvert (08-12-2015 - 30-11-2022)
 - Promoteur : CHU de Lille
- **STEREOLIVER** : Essai de phase II, stratifié, non randomisé, évaluant l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) dans les tumeurs du foie primaires et secondaires.
 - Statut : Ouvert (13-03-2019 - 13-03-2026)
 - Promoteur : Centre Oscar Lambret

12. Bibliographie

- Bonet Beltrán M, Allal AS, Gich I *et al.*
Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies.
Cancer Treat Rev. 2012; 38:111-9.
- Boudjema K, Sulpice L, Garnier S *et al.*
A simple system to predict perihilar cholangiocarcinoma resectability.
J Gastrointest Surg. 2013 Jul;17(7):1247-56.
- 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
- Jarnagin W, Winston C.
Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging.
HPB . 2005;7:244-51.
- 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.
- 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