

# 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)

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

#### 4.1.2. Adénopathies régionales (N)

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

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

#### 4.1.3. Métastases à distance (M)

<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance

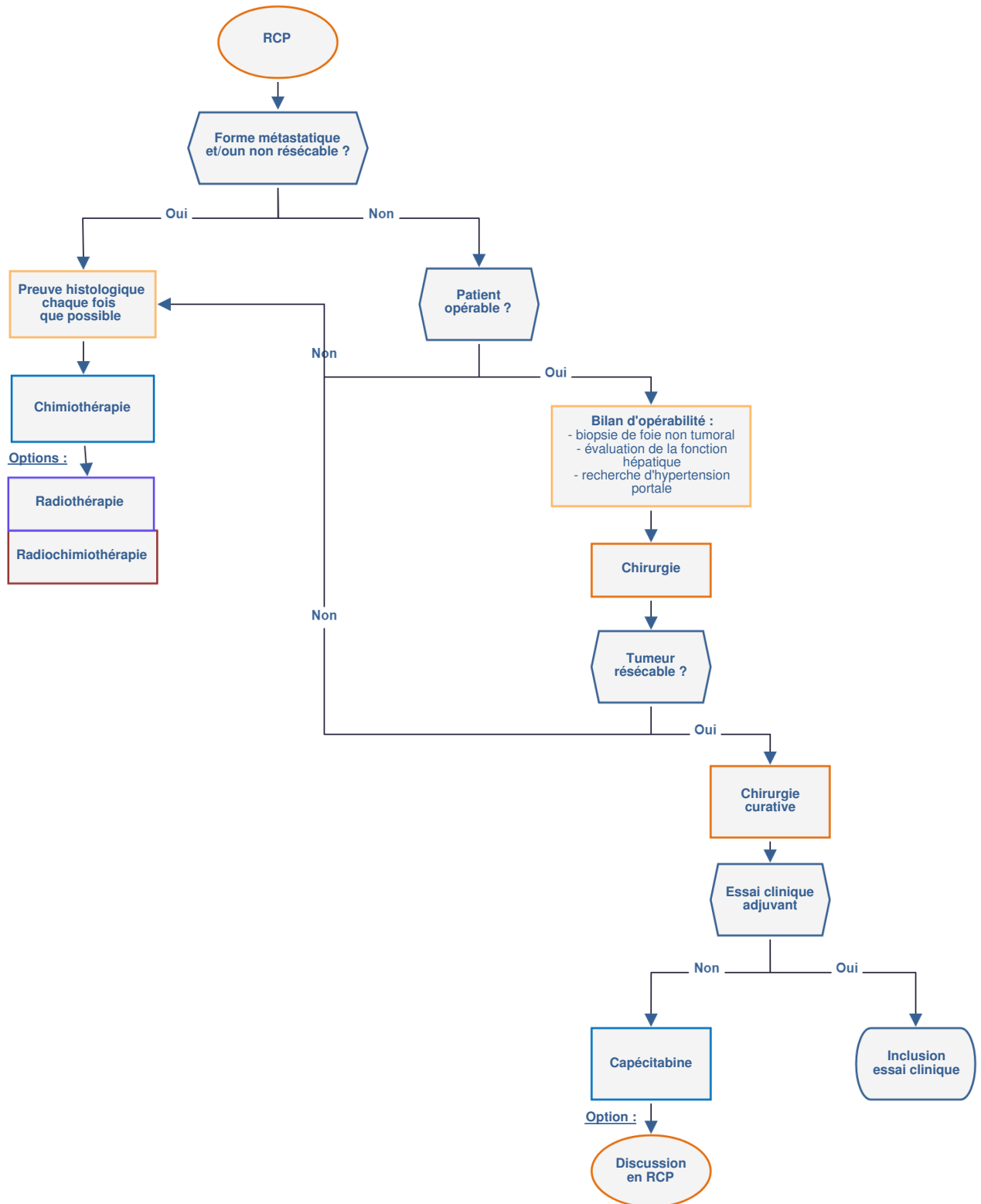
### 4.2. Stades TNM

<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade I</b>	T1	N0	M0
<b>Stade IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T1b	N0	M0
<b>Stade II</b>	T2	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stade IIIB</b>	T4	N0	M0
	Tous T	N1	M0
<b>Stade IV</b>	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/m<sup>2</sup>, 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.](#)