

CANCER DES VOIES BILIAIRES

Référentiel Nord Pas de Calais

CANCER DES VOIES BILIAIRES

REFERENTIEL NORD PAS DE CALAIS

Le Référentiel adopté par le groupe de travail de cancérologie digestive est le thésaurus «Cancer des Voies Biliaires» de la Société Nationale Française de Gastroentérologie.

Les adaptations, compléments et actualisation sont notifiés par **surlignement** et renvoi aux propositions régionales Nord Pas de Calais du présent document.

(Note réseau : dans la formulation finale électronique, le fait de pointer sur « PROPOSITION REGIONALE N°X », renvoi directement au document page **21**)

- ✓ **Date du référentiel adopté** : 02 mars 2007
- ✓ **Date de validation** : 23 juin 2008
- ✓ **Date d'actualisation** :

AVERTISSEMENT

Ce référentiel constitue des propositions thérapeutiques qui servent de fondements aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il doit être apprécié sous la responsabilité de médecins dans le respect des principes déontologiques d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine conformément à l'article 64 du code de déontologie médicale, et en fonction de l'état pathologique du patient.

Ce référentiel a été élaboré par des professionnels de santé sur base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur élaboration. Ainsi, il ne peut être exclu qu'au moment de leur consultation pour la pratique médicale quotidienne, les données mises à disposition soient incomplètes, inexactes ou obsolètes. Il revient aux professionnels de santé de déterminer et de décider, sous leur responsabilité, de faire ou non application des référentiels.

Conformément à la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, « lorsque le praticien propose au patient de ne pas appliquer l'avis de la RCP mais de recourir à un autre traitement, il doit pouvoir le justifier et il est nécessaire de le mentionner dans le dossier ».

* * * * *

Article 64 (article r.4127-64 du code de la santé publique)

« Lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un malade, ils doivent se tenir mutuellement informés ; chacun des praticiens assume ses responsabilités personnelles et veille à l'information du malade.

Chacun des médecins peut librement refuser de prêter son concours, ou le retirer, à condition de ne pas nuire au malade et d'en avertir ses confrères. »

REMERCIEMENTS

Nous remercions chaleureusement les professionnels de santé d'avoir contribué au travail de ce référentiel régional et la Société Nationale Française de Gastroentérologie pour sa mise à disposition des recommandations nationales comme base de travail.

SOMMAIRE

1. GROUPE DE TRAVAIL.....	5
2. SYNTHÈSE	6 - 7
3. CANCER DES VOIES BILIAIRES.....	8 - 19
➤ 3.1. Introduction	8
3.1.1. Méthodologie	8
3.1.2. Incidence	8
➤ 3.2. Explorations pré-thérapeutiques	8-11
3.2.1. La suspicion de cancer	8-10
3.2.2. Le Bilan d'extension	10
3.2.3. La preuve du cancer	10-11
➤ 3.3. Critères de résecabilité et d'opérabilité	11
3.3.1. Bilan d'opérabilité	11
3.3.2. Critères de résecabilité	12
3.3.3. Bilan complémentaire si chimiothérapie envisagée	12
➤ 3.4. Traitement	12-18
3.4.1. Patient opérable et tumeur résecable	12-15
3.4.2. Tumeur non résecable et/ou patient inopérable	16-18
➤ 3.5. Surveillance	19
3.5.1. Après traitement curatif	19
3.5.2. Après traitement palliatif	19
➤ 3.6. Traitement des récurrences	19
4. PROPOSITIONS REGIONALES NORD PAS DE CALAIS	20
5. REFERENCES SCIENTIFIQUES	21 - 32
6. ANNEXES	33 - 40
Annexe 1 : «Cancer de la vésicule de découverte fortuite »	33-37
Annexe A : Collège Digestif	38-41
Annexe B : Collège Anapath	42-43
Annexe C : Collège Imagerie	44-46
Annexe D : Collège Oncologie	47-48
Annexe E : Collège Pharmacie (Groupe de relecture)	49

1. GROUPE DE TRAVAIL

Coordinateur : J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille

A. ADENIS, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
C. ASSILA, Chirurgie Générale, C.H, Seclin
E. BELGUEDJ, Radio-diagnostic, Clinique Radiologique du Pont St Vaast, Lille
P-Y. BUGNON, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
F. CACCIAPALLE, Chirurgie Viscérale, CH.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
P. CATALA, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Germont Et Gauthier, Beuvry
S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-Y. CHARBONNIER, Chirurgie Générale, C.H, Fourmies
J. CHARNEAU, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
J-F. CRINQUETTE, Gastro-Entérologie, Lille
A. DABROWSKI, Chirurgie Viscérale, C.H, Seclin
T. DAVION, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
A. DELZENNE, Chirurgie Générale, Clinique Médico-chirurgicale, Bruay-La-Buissière
B. DESROUSSEAUX, Chirurgie Générale, G.H.I.C.L, Lomme
G. DESSEAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hôpital Provo, Roubaix
S. DHARANCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.O.L, Lille
T. DUGUE, Chirurgie Générale, C.H Saint Philibert, Lille
G. GOEGEBEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
R. HAMMI, Gastro-Entérologie, C.H, Cambrai
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
G. HECQUET-POUDONSON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Chirurgicale Saint Roch, Roncq
E. JANICKI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Arras
O. KLEIN, Gastro-Entérologie, Valenciennes
H. LEROI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Maubeuge
E. LORIDAN, Chirurgie Générale, Saint Étienne au Mont
P. MARTIN, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MATHURIN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
Z. MERAD-BOUDIA, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne Sur Mer
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
C. PLANE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Germont Et Gauthier, Beuvry
F-R. PRUVOT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
D. ROUMILHAC, Chirurgie Viscérale, Hôpital Provo, Roubaix
J-E. TECHER, Chirurgie Viscérale, C.H, Calais
P. TIRY, Chirurgie Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
S. TRUANT, Chirurgie Générale, C.H.R.U, Lille
E. VAILLANT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
P. VERMEULEN, Oncologie Hématologie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
D. WOELFFLE, Chirurgie Générale, Clinique Tessier, Valenciennes
A. ZAHREDINE, Chirurgie Générale, C.H, Boulogne-Sur-Mer

2. SYNTHÈSE

Tumeurs de la voie biliaire principale, cholangiocarcinome péri hilaire (tumeurs de KLATSKIN), cholangiocarcinome intra hépatique.

EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES : Suspicion de cancer

Références :

- IRM avec cholangio-IRM
- TDM spiralée si IRM non réalisable ou insuffisante

Alternatives :

- Cholangio trans-pariétopathique ou cholangio rétrograde endoscopique si drainage biliaire et/ou prélèvements tumoraux
- Echoendoscopie si suspicion de cancer biliaire extra hépatique et négativité des autres explorations
- CA 19. 9 (+/- ACE) sérique

EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES : bilan d'extension

Références :

- IRM avec CRM et angio-IRM
- TDM spiralée si IRM non réalisable ou insuffisante
- Radiographie thoracique (TDM thoracique si résection à visée curative envisagée)
- TDM cérébrale si signes d'appel
- Scintigraphie osseuse si signes d'appel ou résection à visée curative envisagée
- TEP si résection à visée curative envisagée

Alternatives :

- Echodoppler couleur si IRM et/ou TDM insuffisante
- CTH ou CRE si drainage biliaire et/ou prélèvements tumoraux
- Echoendoscopie (+ /- ponction) si cancer voies biliaires extra-hépatiques
- Laparoscopie si résection à visée curative envisagée

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE : preuve du cancer

Références :

- Preuve histologique ou cytologique peut être obtenue au cas par cas avant la chirurgie à visée curative mais doit être évitée dans la majorité des cas compte tenu du risque d'essaimage tumoral le long du trajet de ponction.
- Preuve histologique ou cytologique doit être obtenue avant tout traitement palliatif (tumeur non résécable) ou néo adjuvant.

Alternative :

- Ponction sous échoendoscopie (tumeurs extra hépatiques et/ou adénopathies)

TRAITEMENT : Patients opérables, tumeurs résécables

Références :

- le drainage biliaire doit être évité avant l'évaluation de la résécabilité et avant résection à visée curative hormis le délai important avant l'intervention, indication d'embolisation portale, angiocholite grave, dénutrition sévère ou ictère majeur (bilirubinémie > à 200 micromoles)
- Une embolisation portale doit être discutée avant résection hépatique majeure
- L'objectif de la résection est d'obtenir des marges saines R0, facteurs pronostiques indépendants.
- Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie, une radiothérapie, ou une radio chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante.
- Les cancers biliaires ne sont pas une indication validée de transplantation hépatique

TRAITEMENT : Tumeurs non résécables et/ou patients inopérables

Références :

- drainage biliaire endoscopique et/ou percutané (prothèse plutôt que drain) ou chirurgical en cas d'échec chez les patients à bonne espérance de vie, ou si tumeur trouvée non résécable lors d'une laparoscopie ou laparotomie
- A discuter en fonction de l'état général, cancer non résécable, non métastatique, radio chimiothérapie ou chimiothérapie
- Cancer métastatique : chimiothérapie

3. CANCER DES VOIES BILIAIRES

3.1. Introduction

3.1.1 - Méthodologie

Ce travail repose sur les recommandations (publications internes) de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) [1] et du Groupe d'Etude et de Recherche Clinique en Oncologie Radiothérapie (GERCOR) [2], et sur leur actualisation par une recherche bibliographique. Celle-ci a reposé sur l'extraction à partir de la base de données Medline interrogée en février 2007 des essais randomisés, méta-analyses, conférences de consensus et recommandations de pratique clinique avec les mots-clés « biliary neoplasms », « gallbladder carcinoma » et « cholangiocarcinoma », sans limitation de date ni de langue. Les présentes recommandations ont été gradées selon le niveau des preuves disponibles dans la littérature, ou en cas de preuves insuffisantes selon l'avis d'experts. Les essais cliniques accessibles en France ont été recherchés par interrogation de la base de données COTREC (Communication aux Oncologues en Temps Réel d'Essais Cliniques [3]) et des sites internet des sociétés nationales et internationales d'hépatogastro-entérologie et de cancérologie.

3.1.2 - Incidence

Les cancers biliaires sont relativement rares, avec une incidence d'environ 2000 nouveaux cas par an en France, soit environ 3% des cancers digestifs [4]. Cette incidence, variable dans le monde (supérieure chez les Asiatiques), a augmenté au cours des 30 dernières années dans les pays occidentaux plus que ne le voudrait une simple amélioration du diagnostic ou du codage de ces cancers [4, 5].

3.2. Explorations pré-thérapeutiques

3.2.1 - La suspicion de cancer

3.2.1.1. Clinique

Le diagnostic est le plus souvent tardif à un stade avancé, chez un patient de plus de 65 ans dans environ deux tiers des cas [5-8]. Les circonstances de découverte diffèrent selon la localisation [6-9] :

- Tumeurs de la vésicule biliaire (environ deux tiers des cas) :
 - Incidence au moins deux fois plus élevée chez la femme, reflétant l'épidémiologie de la lithiase vésiculaire, principal facteur de risque (risque relatif d'au moins 3) [5, 10, 11]
 - Découverte fortuite lors d'une cholécystectomie pour symptomatologie (pseudo)-lithiasique
 - Masse des segments IV et V centrée sur une vésicule pathologique, éventuellement ictère.
- Cholangiocarcinomes (environ un tiers des cas) :
 - Péri-hilaires (tumeurs de Klatskin) (environ 60% des cas de cholangiocarcinome) et extra-hépatiques (environ 25% des cas de cholangiocarcinome) :
 - Légère prépondérance masculine [5, 10, 11]
 - Facteurs de risque le plus souvent absents, plus fréquents avant 50 ans, notamment cholangite sclérosante primitive (CSP), facteur de risque le plus fréquent en Occident [5-8, 11, 12]
 - Ictère obstructif et ses conséquences : douleurs, hépatomégalie de cholestase, urines foncées, selles décolorées, éventuellement prurit, grosse vésicule en cas

de tumeur extra-hépatique distale (loi de Courvoisier), malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K) avec hypoprothrombinémie en cas d'obstruction biliaire prolongée (à corriger par injection intraveineuse (et non intramusculaire) de vitamine K1 avant tout geste invasif), dénutrition, angiocholite (rare avant tout geste de drainage biliaire)

- Intra-hépatiques (ou « périphériques » : en amont des canaux hépatiques droit et gauche) (environ 15% des cas de cholangiocarcinome) (et tumeurs péri-hilaires n'obstruant qu'un canal hépatique) :
 - Symptômes tardifs et peu spécifiques (douleurs, altération de l'état général)
 - Découverte fortuite d'une masse hépatique ou d'une cholestase biologique.
- Environ 5-10% des cancers biliaires sont diffus ou multifocaux [6, 7].

3.2.1.2. *Marqueurs tumoraux*

Il n'y a pas de marqueur tumoral sérique spécifique des cancers biliaires [13-15]. Le CA 19.9 a une sensibilité et une spécificité d'environ 80% (étudiées surtout en cas de CSP) ; l'intérêt d'un dosage combiné de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et/ou du CA 125, moins sensibles (environ 30-50%) et pas plus spécifiques, est controversé [13-20]. Tous trois peuvent être élevés au cours des obstructions biliaires bénignes : dans ce cas, une élévation persistante après drainage biliaire est évocatrice de cancer.

3.2.1.3. *Imagerie*

L'imagerie est essentielle au diagnostic compte tenu de la difficulté fréquente à obtenir une confirmation cyto/histologique. L'échographie est encore souvent l'examen de première intention. Elle confirme, et localise, environ 90% des obstructions biliaires, en montrant une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, isolée en cas de tumeur péri-hilaire, ou associée à une dilatation des voies biliaires extra-hépatiques (et de la vésicule en fonction du site de la tumeur et du niveau d'implantation du canal cystique) en cas de tumeur extra-hépatique. Cependant, elle ne visualise, et ne caractérise, qu'inconstamment la tumeur biliaire, notamment si celle-ci est infiltrante, petite, et/ou péri-hilaire ou extra-hépatique. Elle aide au diagnostic différentiel avec les autres causes d'obstruction biliaire, notamment lithiasiques (syndrome de Mirizzi inclus). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec cholangiographie (CRM) est l'examen de choix en cas d'obstruction biliaire, qu'elle confirme et localise dans environ 95% des cas [21-23]. Lorsque l'IRM est inaccessible ou insuffisante, notamment au diagnostic différentiel entre obstacle bénin et malin (fiabilité d'environ 90%) [21], le diagnostic fait appel à la tomodensitométrie (TDM) spiralée, notamment avec appareil multi-détecteur (reconstructions multiplanaires, utiles dans les tumeurs hilaires) [23-25]. La cholangiographie directe, percutanée transhépatique (CTH) ou rétrograde endoscopique (CRE), ne devrait être effectuée qu'à des fins thérapeutiques ou de prélèvements tumoraux, compte tenu de ses risques (angiocholite,..) [6]. La tomographie par émission de positons au F18-fluorodésoxyglucose (TEP) a une sensibilité et une spécificité d'environ 80-90% pour le diagnostic de cancer vésiculaire ou de cholangiocarcinome nodulaire en cas d'échographie et/ou TDM non concluantes ; la sensibilité est beaucoup moins bonne (< 20% dans certaines études) en cas de cholangiocarcinome infiltrant, et des faux positifs sont possibles en cas de CSP, de prothèse biliaire ou de maladie granulomateuse [26-28]. L'échoendoscopie (EE) est intéressante pour le diagnostic positif et différentiel des tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques et de la vésicule biliaire [29-31]. Les autres techniques (échographie avec produit de contraste, cholangioscopie, minisonde d'endosonographie,..), non validées et peu accessibles, ne devraient être effectuées que dans le cadre d'essais cliniques.

REFERENCE (niveau de la recommandation : grade A) :

- IRM avec CRM
- TDM spiralée si IRM non réalisable ou insuffisante

ALTERNATIVES :

- CTH ou CRE si drainage biliaire et/ou prélèvements tumoraux
- EE si suspicion de cancer biliaire extra-hépatique et négativité des autres explorations
- CA 19.9 (+/- ACE) sériques

3.2.2 - Le bilan d'extension

L'IRM avec CRM et angio-IRM montre l'extension : 1) biliaire, notamment en cas de tumeur infiltrante (fiabilité de 95% [32]), y compris les voies biliaires obstruées ou isolées méconnues par la cholangiographie directe (intérêt pour la planification d'un drainage biliaire) ; 2) hépatique de contiguïté ; 3) ganglionnaire (50% des patients au moment du diagnostic) (N.B. : faux positifs (adénopathies inflammatoires) fréquents en cas de CSP) ; 4) vasculaire ; 5) métastatique hépatique et (de façon souvent moins performante en pratique) intra-abdominale [6, 7, 33, 34]. L'échodoppler couleur, la TDM et/ou la CTH ou CRE (qui devrait être réservée à des fins thérapeutiques ou de prélèvements tumoraux) complètent ou remplacent l'IRM si nécessaire [6, 7, 35, 36]. L'EE contribue au bilan d'extension loco-régionale des tumeurs extra-hépatiques et permet la ponction d'adénopathies [29-31]. La TEP détecte environ 50-70% des métastases, dont environ 30% méconnues par les autres examens [26, 28, 37]. Cependant, l'extension métastatique est rare au diagnostic (10-20%), hormis l'extension péritonéale [6, 7], qui n'est actuellement correctement évaluée par aucun examen d'imagerie, de même que les métastases hépatiques occultes intra-hépatiques (écholaparoscopie) ou superficielles et les adénopathies loco-régionales ; plusieurs études, mais non toutes, ont souligné l'intérêt de la laparoscopie dans la détection de ces atteintes méconnues [38-40]. En cas de cancer vésiculaire, l'imagerie pré-opératoire (échographie et/ou TDM abdominale) n'est utile qu'en cas d'atteinte de la séreuse.

REFERENCE (niveau de la recommandation : grade C) :

- IRM avec CRM et angio-IRM
- TDM spiralee si IRM non réalisable ou insuffisante
- Radiographie thoracique (TDM thoracique si résection à visée curative envisagée)
- TDM cérébrale si signes d'appel
- Scintigraphie osseuse si signes d'appel ou si résection à visée curative envisagée
- TEP si résection à visée curative envisagée

ALTERNATIVES :

- Echodoppler couleur si IRM et/ou TDM insuffisantes
- CTH ou CRE si drainage biliaire et/ou prélèvements tumoraux
- EE (+/- ponction) si cancer biliaire extra-hépatique
- Laparoscopie si résection à visée curative envisagée

3.2.3 - La preuve du cancer

Elle est souvent difficile à obtenir dans ces cancers caractérisés par une infiltration sous-muqueuse canalaire biliaire, à la fois radiaire et longitudinale [6, 7]. Ailleurs, il s'agit de tumeurs papillaires, souvent mucosécrétantes et volumineuses avec dilatation biliaire d'amont parfois majeure, analogue des tumeurs intracanales papillaires et mucineuses pancréatiques (TIPMP), mais souvent résecables et de pronostic meilleur [41, 42]. La cytologie biliaire (si une CRE ou CTH est effectuée) a une rentabilité diagnostique de l'ordre de 30%, qui n'atteint que 40-70% en combinant différentes techniques (cytopspin, préparations en couche mince, brossages avant et après dilatation sténotique, biopsies endocanales, analyse d'images numérisée, FISH,..). Une cytologie négative n'exclut donc pas un cancer biliaire [6, 43-46].

Environ 95% des cancers biliaires sont des adénocarcinomes [6, 7]. Hormis le cas (rare) où coexiste à proximité de l'adénocarcinome un carcinome in situ, le diagnostic différentiel avec les métastases

d'un adénocarcinome non biliaire peut s'avérer très difficile, notamment lorsque le prélèvement a porté sur une métastase hépatique ou ganglionnaire. Il repose sur un examen clinique complet et des examens paracliniques à discuter au cas par cas, à la recherche notamment d'un adénocarcinome pancréatique, gastrique, colorectal, mammaire ou pulmonaire : imagerie abdominale, endoscopies digestives haute et basse, mammographie si masse à l'examen clinique, radiographie thoracique. Le dosage sérique de marqueurs tumoraux, la TEP et l'immunohistochimie tumorale (cytokératines 7 et 20,..) peuvent être utiles [6, 47-50].

Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques doivent être distingués des carcinomes cholangiocellulaires (5-10% des cancers primitifs du foie), généralement développés comme les carcinomes hépatocellulaires sur une cirrhose (risque relatif de 9, et même 19 en cas de forme mixte avec contingent tumoral hépatocellulaire) [51], notamment hémochromatosique [52].

Dans environ 10% des cas, le plus souvent seulement sur l'examen histologique de la pièce opératoire, la suspicion de cancer biliaire est infirmée : sténose inflammatoire (pancréatite chronique, CSP) ou postopératoire, tumeur bénigne. [53, 54].

REFERENCE (niveau de la recommandation : grade B) : une preuve histologique ou cytologique :

- Peut être obtenue au cas par cas avant chirurgie à visée curative, et évitée dans la majorité des cas compte tenu du risque d'essaimage tumoral le long du trajet de ponction
- Doit être obtenue avant traitement palliatif (tumeur non résecable) ou néo-adjuvant
- Fait appel à :
 - La cytologie ou aux biopsies canalaire biliaires si une CTH ou une CRE sont effectuées
 - La ponction-biopsie percutanée guidée par échographie ou TDM, après drainage en cas de dilatation des voies biliaires ou à travers des segments hépatiques sans dilatation, afin d'éviter un cholépéritoine post-ponction.

ALTERNATIVE :

- Ponction sous échoendoscopie (tumeur extra-hépatique et/ou adénopathies)

3.3. Critères de résecabilité et d'opérabilité

3.3.1 - Bilan d'opérabilité

REFERENCE :

- Statut hépatique (transaminases, gammaglutamyltranspeptidase, phosphatases alcalines, bilirubinémie, albuminémie, taux de prothrombine, facteur V)
- Statut nutritionnel (% d'amaigrissement, protidémie, albuminémie)
- Comorbidités (patients souvent âgés, résection souvent majeure)

3.3.2 - Critères de résecabilité

La résecabilité doit être évaluée rapidement par une équipe médico-chirurgicale expérimentée chez tout patient jugé opérable, avant toute opacification ou drainage biliaire (l'inflammation ou l'infection biliaire induite pouvant gêner cette évaluation). La résecabilité et la nécessité d'une exérèse hépatique (ou pancréatique) dépendent de l'existence d'une atrophie hépatique et de l'extension vasculaire (facteur pronostique indépendant de non-résecabilité et de survie à 5 ans) et biliaire [55-58]. L'existence de variations anatomiques hépatiques, biliaires et vasculaires doit être reconnue et prise en compte (IRM avec CRM et angio-IRM), de même que l'habituelle infiltration tumorale sous-muqueuse, 1 à 2 cm au delà de l'extension délimitée par les examens radiologiques. La volumétrie hépatique TDM est indispensable avant hépatectomie majeure. Les classifications TNM, majoritairement basées sur des données histologiques sur pièce opératoire [55, 56, 59, 60], et la classification de Bismuth-Corlette des cholangiocarcinomes péri-hilaires [61] ne permettent pas de prédire la résecabilité, qui ne pourra souvent être affirmée (ou infirmée) définitivement qu'au

cours de l'exploration chirurgicale [6, 7]. La laparoscopie, réalisable même en cas d'ictère, peut modifier l'indication chirurgicale, et notamment éviter un programme pré-hépatectomie lourd de drainage biliaire et d'embolisation portale. Sa rentabilité augmente l'extension tumorale : 10-15% en cas de stade T1 de la classification de Blumgart, 30-40% en cas de stade T2 ou T3 [38-40].

3.3.3 - Bilan complémentaire si chimiothérapie envisagée

- Electrocardiogramme et consultation éventuelle de cardiologie pour 5-fluoro-uracile (5FU) et hyperhydratation du cisplatine
- Examen neurologique (neuropathie périphérique ?) pour cisplatine et oxaliplatine
- Créatininémie pour cisplatine

3.4. Traitement

La prise en charge des cancers biliaires est complexe et mal codifiée. Seule la résection chirurgicale avec des marges indemnes (R0) permet des survies prolongées. Elle doit toujours être discutée, au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en oncologie.

3.4.1 - Patient opérable et tumeur résécable

3.4.1.1. Drainage biliaire pré-opératoire

Il a pour but théorique de diminuer la morbidité (de l'ordre de 50%) et la mortalité (de l'ordre de 10-15%) élevées des hépatectomies (notamment majeures) sur foie cholestatique [55, 62, 63]. Il peut constituer une aide technique en cas de dissection hilare difficile, et permet d'effectuer des prélèvements cytologiques. La résection est généralement différée jusqu'à régression suffisante de l'ictère (bilirubinémie < 50 µM). Il comporte un risque lié à la CTH ou à la CRE (pancréatite aiguë.), d'essaimage tumoral, et surtout d'infection [64]. Les résultats des essais randomisés disponibles (anciens) sont discordants, certains montrant un effet délétère du drainage avant hépatectomie ou duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) [65-68]. Isolément, son intérêt est discutable ; s'il est effectué, le drainage doit s'intégrer dans une stratégie pré-opératoire, au cours de laquelle il doit drainer le futur foie restant et précéder une éventuelle embolisation portale du foie à réséquer [68-71].

3.4.1.2. Embolisation portale pré-opératoire

Elle a pour but d'hypertrophier le futur foie restant (lobe gauche le plus souvent ; secteur postérieur du foie plus rarement) lorsque le volume de celui-ci est inférieur à 30% à la volumétrie TDM [71-75]. Associée à un drainage biliaire du futur foie restant, elle permet d'intervenir en l'absence de cholestase et d'augmenter les réserves hépatiques fonctionnelles, avec pour objectif de diminuer la mortalité et la morbidité postopératoires [71-76].

3.4.1.3. Résection

La résection, seule chance de guérison, n'est possible que dans environ 20% des cas tous stades et localisations confondus. Il s'agit le plus souvent de résections majeures (hépatectomie souvent élargie ; DPC, risquée (fistules) sur un pancréas en règle normal), avec une mortalité (5-10%) postopératoire importante, supérieure à celle des résections effectuées pour d'autres indications et des résections biliaires seules (2-4%) [62, 72, 73, 77], d'indication délicate chez des patients souvent âgés et/ou à l'état général altéré : elles ne doivent donc être discutées et effectuées que par des équipes très expérimentées.

La survie à 5 ans après résection est globalement de l'ordre de 10-20% (survie médiane : 12-24 mois). Elle est meilleure en cas de cancer papillaire, de cancer extra-hépatique distal (> 40%) et de cancer de la vésicule superficielle (>85%). L'ajustement sur le stade atténue cependant ces différences [6, 62, 78-83]. Le caractère R1 de la résection (marges histologiquement positives) divise

schématiquement la médiane de survie par deux (9-24 mois contre 19-44 mois) et effondre la survie à 5 ans (0-12% contre 19-57%) [56, 62, 63, 71, 77]. L'envahissement ganglionnaire (survie à 5 ans < 5%), péri-nerveux ou portal est également de mauvais pronostic [71, 84]. L'exploration chirurgicale avec examens histologiques extemporanés, notamment de la ou des tranches de section biliaires, est donc essentielle. L'intervention comprend :

- Une résection monobloc du segment biliaire tumoral. En cas de cholangiocarcinome intra-hépatique périphérique, cette résection se confond avec celle des segments hépatiques envahis. Après résection de la convergence biliaire principale et du canal hépatique commun (tumeurs péri-hilaires) ou de la voie biliaire principale (cholangiocarcinome extra-hépatique, cancer vésiculaire avancé ou envahissant le cystique [85, 86]), la reconstruction biliaire fait appel à une anastomose hépato-jéjunale termino-latérale trans-mésocolique sur anse en Y suffisamment longue (60 à 70 cm) pour éviter tout reflux ;
- Un curage ganglionnaire régional (pédiculaire et artériel hépatique, voire coeliaque). L'intérêt d'un curage étendu au rétro-duodéno pancréas, voire plus [87], n'est pas démontré, sauf pour les cancers vésiculaires avancés ;
- Si nécessaire une résection hépatique ou une DPC (recoupe biliaire basse envahie, cancer du tiers inférieur de la voie biliaire principale), voire exceptionnellement les deux [71, 82, 88-90]. Le choix du type de résection hépatique est guidé par l'existence d'une dysmorphie hépatique (atrophie d'un lobe) et/ou d'une atteinte vasculaire unilatérale, et par l'extension biliaire, qui, même limitée, peut nécessiter une résection parfois majeure [71, 91]. Ainsi, l'atteinte du plafond de la convergence biliaire principale (type supérieur ou égal à 2 de Bismuth) impose la résection du segment I (lobe caudé ou lobe de Spiegel), car ses canaux biliaires sont alors envahis dans environ 90% des cas [55, 56, 62, 63, 92, 93]. Par ailleurs, la longueur anatomiquement plus grande du canal hépatique gauche fait habituellement préférer l'hépatectomie droite ;
- Si nécessaire une résection portale, et/ou exceptionnellement artérielle hépatique [57,94-96];
- Si nécessaire la résection d'organes envahis par contiguité (côlon, estomac).

En résumé :

- Cholangiocarcinomes périphériques : résection des segments hépatiques envahis
- Cholangiocarcinomes péri-hilaires : résection biliaire et hépatique
- Cholangiocarcinomes extra-hépatiques :
 - Tiers supérieur : idem tumeurs péri-hilaires
 - Tiers moyen : résection biliaire, habituellement sans résection hépatique ou pancréatique
 - Tiers inférieur : DPC
- Cancers vésiculaires :
 - Superficiels (limités à la muqueuse, sans embole lymphatique ni péri-nerveux et avec ganglion cystique indemne) : cholécystectomie seule [97, 98]
 - Atteinte de la musculature (notamment sur la paroi juxta-hépatique) : au minimum résection du lit vésiculaire (segment V et partie antérieure et inférieure du segment IV), voire bi- ou tri-segmentectomie (IV, V, +/- VI) ou hépatectomie droite élargie au segment IV [99, 100], avec résection large des orifices de trocards en cas de réintervention après cholécystectomie laparoscopique [101, 102]

Un compte-rendu anatomopathologique standardisé doit être établi : carcinome *in situ* ou CSP associés, type tumoral, grade, stade, marges (R0, R1, R2), envahissement lymphatique, vasculaire, péri-nerveux, ganglionnaire, viscéral de contiguité et métastatique.

3.4.1.4. Traitement néo-adjuvant

Les traitements néo-adjuvants sont fréquemment impossibles du fait de l'ictère et de l'altération de l'état général. Il n'existe pas d'essai randomisé de chimiothérapie (CT), radiothérapie (RT) ou radiochimiothérapie (RCT) néo-adjuvante. Des essais non randomisés sur de petits effectifs ont suggéré un bénéfice de la RCT néo-adjuvante chez des patients sélectionnés, en terme de réponse pathologique parfois complète et de taux de résection R0 [103]. Une courte étude de phase II a montré une réponse tumorale locale suivie d'une résection chirurgicale R0 après thérapie photodynamique (TPD) chez 7 patients, avec toutefois récurrence chez 17% à 1 an [104].

3.4.1.5. Traitement adjuvant

3.4.1.5.1. CT adjuvante

Un seul essai randomisé, méthodologiquement critiquable (inclusion de cancers ampullaires et pancréatiques, nombreux patients exclus de l'analyse, critères d'éligibilité non respectés), a suggéré un bénéfice d'une CT adjuvante (5FU continu-mitomycine C puis 5FU oral) en terme de survie à 5 ans dans le seul sous-groupe des patients opérés d'un cancer de la vésicule biliaire (26% vs 14%, p = 0,04). En revanche, l'analyse globale de tous les patients avec cancer biliaire ne montrait pas de bénéfice de survie avec la CT adjuvante, que ce soit après résection R0 ou non [105].

3.4.1.5.2. RT adjuvante

Des essais (non randomisés) ont suggéré un bénéfice de survie avec la RT administrée à la dose de 45 à 60 Gy (les doses les plus fortes étant habituellement administrées en cas de marges positives), seule ou associée à une RT peropératoire, notamment en cas de marges positives ou d'envahissement ganglionnaire [106-108]. D'autres études n'ont pas montré de bénéfice, notamment de réduction du risque de récurrence locale [109]. L'addition d'une curiethérapie endobiliaire à la RT externe ne paraît pas apporter de bénéfice de survie, et peut même être délétère (augmentation significative du taux d'angiocholites et de fuites biliaires) [110, 111].

3.4.1.5.3. RCT adjuvante

Il n'existe pas d'essai randomisé de RCT adjuvante. Des essais non randomisés (par exemple, 40 Gy plus 5FU bolus) ont suggéré un bénéfice de survie [112, 113], notamment en cas de marges positives (R1, mais non R2) [114, 115]. Le bénéfice en cas de marges négatives est là aussi incertain. Enfin, une étude rétrospective n'a pas montré de bénéfice de la RCT adjuvante sur la RT adjuvante seule [116].

REFERENCE :

- Le drainage biliaire doit être évité avant évaluation de la résecabilité, et avant résection à visée curative, hormis délai important à l'intervention, indication d'embolisation portale, angiocholite grave, dénutrition sévère ou ictère majeur (bilirubinémie > 200 µM) (*niveau de la recommandation : grade A*)
- Une embolisation portale doit être discutée avant résection hépatique majeure (*niveau de la recommandation : grade C*)
- L'objectif de la résection doit être d'obtenir des marges saines (R0), facteur pronostique indépendant (*niveau de la recommandation : grade B*)
- Il n'y a pas d'indication à une CT, RT ou RCT néo-adjuvante ou adjuvante (*niveau de la recommandation : grade C*)

ESSAIS THERAPEUTIQUES : aucun

3.4.1.6. Transplantation hépatique

Les taux de survie 5 ans après transplantation hépatique pour cancer biliaire résecable ou non résecable sont de l'ordre de 25-30% ; cependant, la majorité des patients récidivent dans les 2 ans

[117-123]. Cependant, des taux de survie à 5 ans atteignant 80% ont été obtenus chez des patients très sélectionnés (tumeur unique < 3 cm) [124], notamment dans des études pilotes chez des patients avec cholangiocarcinome péri-hilaire stade I-II comportant une RCT et une curiethérapie néo-adjuvantes [125]. Les exentérations sus-mésocoliques suivies de transplantations en grappe du foie et du bloc duodéno pancréatique (cluster) sont grevées d'une lourde mortalité péri-opératoire et sont pratiquement abandonnées aujourd'hui [118].

REFERENCE :

Les cancers biliaires ne sont pas une indication validée de transplantation hépatique, qui ne devrait être effectuée que dans le cadre d'essais cliniques dans des situations particulières (cancer débutant sur CSP avec donneur vivant disponible.) (niveau de la recommandation : grade B).

PROPOSITION REGIONALE 1

3.4.2 - Tumeur non résécable et/ou patient inopérable

La survie médiane en cas de tumeur non résécable est de 9-15 mois [6-8]. Le décès survient principalement par insuffisance hépatocellulaire ou infection biliaire. Compte tenu de cette courte espérance de vie, l'objectif premier du traitement palliatif doit être le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie (ictère, prurit, douleur), l'augmentation de la survie ne devant être qu'un objectif secondaire. Ce traitement palliatif ne doit pas être différé du seul fait de l'absence de confirmation histologique.

3.4.2.1. Chirurgie palliative

Les résections palliatives sur le plan macroscopique (R2) n'ont pas d'intérêt, la survie étant comparable à celle après traitement palliatif endoscopique. Les dérivations (et les intubations transtumorales) biliaires chirurgicales n'ont pas été démontrées supérieures au drainage prothétique en termes de qualité de vie ou de durée de survie, avec une mortalité (> 25% dans plusieurs séries) et une morbidité non négligeables ; toutefois, le drainage biliaire chirurgical permet généralement une palliation prolongée à la totalité de la survie des patients [126-129]. S'il est effectué, une cholécystectomie peut être associée afin d'éviter les complications infectieuses (cholécystite). Une dérivation digestive (gastrojéjunostomie) est recommandée en cas de cholangiocarcinome extra-hépatique distal [130]. L'efficacité antalgique de la neurolyse coéliqua n'est pas démontrée au cours des cancers biliaires.

3.4.2.2. Drainage biliaire

Le drainage biliaire constitue la principale mesure thérapeutique palliative en cas de tumeur non résécable ou chez les patients inopérables. Il est indispensable en cas d'angiocholite, de prurit incontrôlé, et si une bilirubinémie normale est requise avant CT [6, 8]. Il allonge la survie des patients. Le drainage doit être le plus complet possible, en privilégiant les secteurs fonctionnels et en minimisant le risque iatrogène (drainage de tout secteur opacifié, antibiothérapie). Il doit être confié à un centre expert possédant les compétences en endoscopie et en radiologie interventionnelle, qui doivent fréquemment être utilisées successivement ou simultanément, notamment en cas de tumeurs péri-hilaires complexes. La cholangio-IRM, éventuellement complétée par une TDM, est dans cette situation l'examen de choix pour planifier la pose de prothèse(s), afin de limiter le risque d'angiocholite post-procédure [131].

La voie d'abord dépend du site et de l'extension du cancer : endoscopique dans les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (percutanée si échec), endoscopique ou percutanée (selon les compétences locales) dans les cholangiocarcinomes péri-hilaires de type II à IV. Il n'y a pas de recommandation actuelle concernant le choix du type de prothèse [132-134]. Les prothèses métalliques, plus longtemps perméables, ont été démontrées par des essais randomisés plus efficaces et plus économiques que les prothèses plastiques en cas de survie présumée supérieure à 6 mois (notamment en l'absence de métastases hépatiques et de taille tumorale < 3 cm) ; une

alternative est le changement systématique de prothèse plastique tous les 3 mois [135-141]. La plus longue perméabilité des prothèses couvertes n'est pas démontrée, et pourrait être contrebalancée par une incidence supérieure de cholécystites et pancréatites aiguës [142-144]. Aucun essai randomisé n'a démontré l'efficacité d'une intervention médicamenteuse (acide ursodésoxycholique, antibiotiques,...) dans la prévention de l'obstruction prothétique [145-148]. En cas d'obstruction d'une prothèse métallique, une prothèse plastique peut être placée à l'intérieur; en cas d'obstruction d'une prothèse plastique, une prothèse métallique doit être discutée en cas d'espérance de vie supérieure à 6 mois. Les prothèses métalliques hilaires sont à réserver strictement aux traitements palliatifs (chirurgie définitivement exclue). La pose d'une prothèse métallique unilatérale sur un obstacle tumoral hilaire pourrait selon certains être aussi efficace qu'une pose bilatérale [131-133]. Cependant, les gestes ultérieurs peuvent être rendus plus difficiles : leur pose doit être soigneusement réfléchi par un opérateur expérimenté. Le drainage externe percutané est la seule solution en cas d'échec ou d'impossibilité du drainage prothétique interne. **PROPOSITION REGIONALE 2**

3.4.2.3. Autres traitements endoscopiques

La TPD (injection d'un agent photosensibilisant suivie de l'illumination directe endoscopique de la tumeur) a amélioré significativement la qualité du drainage biliaire, l'index de Karnofsky, la qualité de vie et la survie (493 vs 98 jours, $p < 0,0001$) par rapport au drainage prothétique biliaire bilatéral seul dans un essai randomisé chez 39 patients atteints de cholangiocarcinome péri-hilaire avancé, au prix d'une toxicité modérée et de certaines contraintes (ablation puis repose des prothèses biliaires, confinement en chambre obscure pendant 3-4 jours après l'injection, répétition des séances). Ces résultats devraient être confirmés par d'autres essais, notamment parce que les patients avec drainage biliaire efficace ont été exclus de cet essai, suggérant qu'une partie du bénéfice pourrait être dû à une amélioration du drainage plutôt qu'à l'effet antitumoral de la TPD [149]. La TPD reste peu accessible en pratique.

3.4.2.4. CT et/ou RT palliatives

Les cancers biliaires sont relativement chimio- (et radio-) sensibles, mais la tolérance des traitements peut être problématique chez des malades souvent âgés avec comorbidités et à l'état général altéré.

3.4.2.4.1. RT et RCT palliatives

Aucun essai randomisé contrôlé n'a démontré un bénéfice de survie de la RT, seule ou associée à une curiethérapie, ou de la RCT comparé au drainage biliaire seul dans les cancers biliaires localement avancés [6, 8, 108, 150-161]. Certaines études ont suggéré une efficacité supérieure de la RCT en cas d'irradiation à forte dose (> 55 Gy) en terme de survie à long terme [161]. Des résultats encourageants ont été rapportés avec une RT conformationnelle associée à une CT régionale [162]. Des réponses objectives tumorales à la RT ou à la RCT ont occasionnellement permis de rendre secondairement résécables des cancers biliaires au cours d'essais de phase II, avec quelques survivants à long terme. La RT ou RCT peut contribuer au contrôle local tumoral [159-162] et symptomatique (décompression biliaire, douleur, perméabilité prothétique) [113, 163, 164].

3.4.2.4.2. CT palliative

3.4.2.4.2.1. CT palliative systémique

Un essai contrôlé randomisé (le seul à ce jour) a montré qu'une CT par 5FU, acide folinique +/- etoposide (FELV) augmentait la qualité de vie et la survie par rapport aux soins de support chez des patients avec cancer pancréatique ou biliaire avancé (6,0 vs 2,5 mois, $p < 0,01$), cependant de façon non significative dans le sous-groupe des patients atteints de cancer biliaire, et au prix d'une toxicité considérable (grade 3-4, 41%) [165]. La revue de plus de 100 essais disponibles (dans la quasi-totalité des cas de petite taille et non contrôlés (phase II)) ne permet pas de démontrer de façon formelle une augmentation de la survie après CT par rapport au drainage biliaire seul [6, 8]. Le taux

de réponse objective tumorale (RO) (souvent difficile à apprécier radiologiquement au cours des cancers biliaires) variait entre 0 et 60% :

- Monothérapies (cytotoxiques anciens (5FU +/- acide folinique, mitomycine C, cisplatine, etoposide, methotrexate, adriamycine, nitroso-urées) ou récents (tegafur-uracile, irinotécan, docetaxel, paclitaxel,)) : environ 10% (extrêmes : 0-33%), survie médiane généralement inférieure à 8 mois (extrêmes : 4,5-10 mois) [166-170]
- Polychimiothérapies à base de fluoropyrimidines (5FU ou dérivés oraux) : environ 20% (extrêmes : 0-43%), voire 20-30% avec les associations avec le cisplatine ou l'oxaliplatine [166, 171-177], mais toxicité supérieure, et survie médiane généralement inférieure à 10 mois (extrêmes : 5-14 mois)
- Gemcitabine en monothérapie : environ 20% (extrêmes : 0-60%), tolérance généralement bonne, survie médiane généralement inférieure à 8 mois (extrêmes : 5-16 mois) [178,179]
- Polychimiothérapies à base de gemcitabine (notamment avec sels de platine ou capecitabine) : 30-40% (extrêmes : 9-53%), mais toxicité supérieure, survie médiane de l'ordre de 10 mois (extrêmes : 4,5-15,4 mois) [179-189]

Les meilleurs taux de RO et de survie ont été observés avec les associations 5FU (ou capecitabine) plus sel de platine [172] ± épiburicine (19-43%, 5-11 mois) et gemcitabine plus capecitabine ou sel de platine (cisplatine, oxaliplatine) (10-50%, 4,5-15,4 mois) [183-189]. Une revue systématique récente de 88 essais (2137 patients) suggère un bénéfice marginal de la gemcitabine comparativement au 5FU ou à la capecitabine en terme de taux de RO (22% vs 17%). L'addition d'un sel de platine conférait un bénéfice en terme de taux de RO de 10% avec le 5FU (27% vs 17%), et de 20% avec la gemcitabine (42% vs 22%) [190]. Les résultats préliminaires d'un essai de phase II randomisé multicentrique britannique (UK ABC-01) évaluant la gemcitabine seule ou associée au cisplatine chez 86 patients atteints de cancer biliaire localement avancé ou métastatique suggèrent un bénéfice en termes de taux de RO (15% vs 24%), de contrôle tumoral (58% vs 76%) et de survie sans progression (4,0 mois vs 8,0 mois), au prix d'une toxicité supérieure (asthénie grade 3-4 : 9,1% vs 28,6%) [188]. Une extension en phase III chez 400 patients (UK ABC-02) est en cours. Le schéma GEMOX (gemcitabine à débit de perfusion fixe plus oxaliplatine) a été évalué dans deux essais de phase II multicentriques, français et international, chez 33 et 70 patients atteints de cancer biliaire localement avancé ou métastatique respectivement, avec des résultats encourageants (taux de RO : 24-36% ; survie sans progression : 3,1-5,7 mois ; survie globale : 9,5-15,4 mois) [185,187]. Le schéma GEMOX a l'avantage sur les schémas gemcitabine-cisplatine de ne pas nécessiter d'hyperhydratation. Il est réalisable même en cas de dysfonction hépatique, et semble pouvoir apporter un bénéfice clinique même chez les patients à l'état général altéré [185,187].

Il est à noter que le pronostic, ainsi que la sensibilité à tel ou tel schéma de chimiothérapie, variaient dans certaines études selon le site tumoral primitif (vésicule biliaire, voies biliaires intra-hépatiques, voies biliaires extra-hépatiques). Par exemple, le schéma GEMOX semblait moins efficace en cas d'adénocarcinome de la vésicule biliaire qu'en cas de cholangiocarcinome [187], alors que le schéma CapOX semblait actif en cas d'adénocarcinome de la vésicule biliaire ou de cholangiocarcinome extra-hépatique, mais inactif en cas de cholangiocarcinome intra-hépatique "périphérique" [191]. Il est difficile d'en tirer des règles univoques, compte tenu : 1) du faible effectif de ces études ; 2) de la proportion variable (ou souvent non précisée) de cancers de chaque localisation inclus ; 3) de résultats discordants entre certaines études pour le même schéma de chimiothérapie (activité anti-tumorale préférentielle pour tel site tumoral primitif dans une étude, et pour tel autre dans une autre). Globalement, on peut cependant retenir que les adénocarcinomes de la vésicule biliaire localement avancés ou métastatiques semble avoir un moins bon pronostic que les cholangiocarcinomes, cet élément devant être pris en compte dans l'interprétation des résultats des essais thérapeutiques [183,185,187,192].

3.4.2.4.2.2. CT palliative régionale

La CT ou la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique est une approche logique, l'arbre biliaire étant majoritairement vascularisé par l'artère hépatique. Si des taux de réponse encourageants ont été observés dans des études pilotes, les durées de réponse sont courtes, et ces techniques requièrent une équipe expérimentée, ont leur propre iatrogénicité (toxicité hépatique, occlusion de cathéter,.) et exposent à un risque important de progression tumorale extra-hépatique [6, 8, 185].

REFERENCE :

Drainage biliaire endoscopique et/ou percutané (prothèse plutôt que drain), ou chirurgical en cas d'échec chez les patients à bonne espérance de vie, ou si tumeur trouvée non résécable lors d'une laparoscopie ou laparotomie (recommandation grade B-C)

Puis traitement à discuter en fonction de l'état général (PS) :

- PS supérieur à 2 : abstention
- PS entre 0 et 2 :
 - Cancer non résécable non métastatique : RCT, ou CT (cf cancers métastatiques)
 - Cancer métastatique : CT par 5FU-cisplatine, ou LV5FU2-cisplatine, ou capecitabine-oxaliplatine, ou gemcitabine seule ou associée à l'oxaliplatine (GEMOX), au cisplatine ou à la capecitabine (avis d'experts)

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

Traitements endoscopiques :

- Comparaison de l'efficacité du traitement des obstructions biliaires hilaires d'origine tumorale par prothèse métallique expansible avec drainage d'un ou de deux lobes hépatiques: étude randomisée multicentrique sous l'égide de la SFED (coordonnateur : Pr Marc Barthet, Hôpital Nord, Marseille. Contact : mbarthet@mail.ap-hm.fr).
- Stents métalliques non-couverts versus couverts dans le traitement palliatif des sténoses malignes de la voie biliaire principale : étude randomisée multicentrique sous l'égide de la SFED (coordonnateurs : Dr M. Ciocirlan et Pr Thierry Ponchon, Lyon. Contact : thierry.ponchon@chu-lyon.fr).
- Thérapie photodynamique des cholangiocarcinomes non résécables : étude de cohorte prospective sous l'égide de la SFED, avec le Club Francophone de Thérapie Photo-Dynamique (responsable : Pr Jean Boyer, CHU, Angers. Contact : jeboyer@chu-angers.fr. Coordonnateur : Dr Vincent Maunoury, CHU, Lille. Contact : vmaunoury@chru-lille.fr).

Traitements médicaux :

- FFCO 9902 : essai randomisé de phase II-III (cancer non résécable non métastatique) : drainage + RCT (50 Gy + 5FU 300 mg/m²/j 5j/7 J1-33 + cisplatine 20 mg/m² J1-5 et J29-33) vs drainage + GEMOX (coordonnateur: Pr Bruno Chauffert, Centre Georges-François Leclerc, Dijon. Contact : bchauffert@dijon.fncclcc.fr).
- BINGO (lancement prévu au premier semestre 2007) : essai randomisé multicentrique international de phase II (cancer non résécable ou métastatique) (PHRC) : GEMOX vs GEMOX + cetuximab (coordonnateur : Dr David Malka, Institut Gustave Roussy, Villejuif. Contact : malka@igr.fr).

3.5. Surveillance

3.5.1 - Après traitement curatif

- Clinique + échographie hépatique tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois
[PROPOSITION REGIONALE 3](#)
- TDM abdominale en fonction de l'échographie
- Radiographie pulmonaire annuelle
- Scintigraphie osseuse et TDM cérébrale si signe d'appel

3.5.2 - Après traitement palliatif

Après drainage par endoprothèse :

- Clinique + bilirubinémie à J8 et J30 puis éventuellement toutes les 6-8 semaines, échographie en cas de cholestase, ou pas de surveillance systématique : échographie, NFS et tests hépatiques en cas de récurrence ictérique et/ou signes infectieux
- Changement d'endoprothèse en cas d'infection ou d'ictère par dilatation des voies biliaires et non par envahissement tumoral intra-hépatique (échographie)
- Radiographie pulmonaire, scintigraphie osseuse ou TDM cérébrale si signe d'appel

Après RCT : évaluation selon le protocole employé : échographie, TDM ou CRM tous les 2 mois

L'intérêt de la répétition des dosages sériques d'un ou plusieurs marqueurs tumoraux pour le suivi au cours du traitement ou la surveillance post-thérapeutique n'est pas démontré.

3.6. Traitement des récurrences

La récurrence est souvent loco-régionale. En cas de récurrence biliaire après résection, le traitement nécessite une approche chirurgicale ou percutanée (abord endoscopique rendu impossible du fait de l'anastomose hépato-jéjunale).

REMERCIEMENTS AUX RELECTEURS : Thierry André (CH Tenon, Paris), Michel Ducreux (Institut Gustave Roussy, Villejuif), Daniel Jaeck (CHU Hautepierre, Strasbourg) et Jean-Louis Jouve (CHU Dijon).

4. PROPOSITIONS REGION NORD PAS DE CALAIS

PROPOSITION REGIONALE 1 : 3.4.1.6 TRAITEMENT – TRANSPLANTATION HEPATIQUE - REFERENCE

« Les cancers biliaires ne sont pas une indication validée de transplantation hépatique, qui ne devrait être effectuée que dans le cadre d'essais cliniques dans des situations particulières (cancer débutant sur CSP avec donneur vivant disponible.) (niveau de la recommandation : grade B). »

Modifier et remplacer par :

« Les cancers biliaires ne sont pas une indication validée de transplantation hépatique. Ce traitement peut toutefois être proposé chez des patients très sélectionnés, après protocole de radiochimiothérapie néo adjuvante et sous réserve des résultats d'une laparotomie exploratrice préalable et idéalement dans le cadre d'essais cliniques dans des situations particulières (cancer débutant sur CSP avec donneur vivant disponible,..) (niveau de la recommandation : grade B). »

PROPOSITION REGIONALE 2 : 3.4.2.2. TRAITEMENT – TUMEUR NON RESECABLE ET/OU PATIENT INOPERABLE – DRAINAGE BILIAIRES.

« Le drainage externe percutané est la seule solution en cas d'échec ou d'impossibilité du drainage prothétique interne. »

Remplacer par :

« Le drainage externe percutané OU MIEUX LE DRAINAGE INTERNE EXTERNE est la seule solution en cas d'échec ou d'impossibilité du drainage prothétique interne. »

PROPOSITION REGIONALE 3 : 3.5.1 SURVEILLANCE – APRES TRAITEMENT CURATIF

- Clinique + échographie hépatique tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois

Remplacer par :

Clinique + scanner hépatique tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois

5. REFERENCES SCIENTIFIQUES

1.	Ducreux M, Maingon P, Phelip JM; Conseil Scientifique de la FFCD. Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Cancers des voies biliaires (cholangiocarcinomes). Accédé le 25 juillet 2005.
2.	Référentiels GERCOR. Voies biliaires.
3.	Cotrec
4.	Bouvier AM, Remontet L, Jougla E, Launoy G, Grosclaude P, Buémi A, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:877-81.
5.	Michaud DS. The epidemiology of pancreatic, gallbladder, and other biliary tract cancers. Gastrointest Endosc 2002;56:S195-S201.
6.	Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut 2002;51:vi1-9.
7.	de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. N Engl J Med 1999;341:1368-78.
8.	Malka D, Boige V, Dromain C, Debaere T, Pocard M, Ducreux M. Biliary tract neoplasms: update 2003. Curr Opin Oncol 2004;16:364-71.
9.	Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2000;6:S30-4.
10.	Hemminki K, Li X. Familial liver and gall bladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. Gut 2003;52:592-6.
11.	Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. Gut 2001;48:816-20.
12.	Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. Gastroenterology 2005;12:620-6.
13.	Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1995;108:865-9.
14.	Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2000;95:204-7.
15.	Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Loof L, Ryden BO, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 1999;30:669-73.
16.	Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. Am J Surg 1996;171:147-53.
17.	Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc 1993;68:874-9.
18.	Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 2002;56:40-7.

19.	Bjornsson E, Kilander A, Olsson R. CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Liver 1999;19:501-8.
20.	Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. Anticancer Res 2002;22:2311-6.
21.	Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. Ann Intern Med 2003;139:547-57.
22.	Guthrie JA, Ward J, Robinson PJ. Hilar cholangiocarcinomas: T2-weighted spin-echo and gadolinium-enhanced FLASH MR imaging. Radiology 1996;201:347-51.
23.	Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. N Engl J Med 1997;336:1889-94.
24.	Valls C, Guma A, Puig I, Sanchez A, Andia E, Serrano T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. Abdom Imaging 2000;25:490-6.
25.	Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH. Multiphase helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. Am J Roentgenol 1998;171:651-8.
26.	Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, et al. Positron emission tomography with [18F]fluor-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. Hepatology 2001;33:1029-35.
27.	Rodriguez-Fernandez A, Gomez-Rio M, Llamas-Elvira JM, Ortega-Lozano S, Ferron-Orihuela JA, Ramia-Angel JM, et al. Positron-emission tomography with fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose for gallbladder cancer diagnosis. Am J Surg 2004;188:171-5.
28.	Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg 2004;8:90-7.
29.	Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology 1997;112:1087-95.
30.	Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, Rogiers X, Swain P, Thonke F, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. Am J Gastroenterol 2004;99:45-51.
31.	Sadamoto Y, Kubo H, Harada N, Tanaka M, Eguchi T, Nawata H. Preoperative diagnosis and staging of gallbladder carcinoma by EUS. Gastrointest Endosc 2003;58:536-41.
32.	Lee SS, Kim MH, Lee SK, Kim TK, Seo DW, Park JS, et al. MR cholangiography versus cholangioscopy for evaluation of longitudinal extension of hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest Endosc 2002;56:25-32.
33.	Lopera JE, Soto JA, Munera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. Radiology 2001;220:90-6.
34.	Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G. Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. Gut 2000;46:103-6.
35.	Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. AJR Am J Roentgenol 1997;168:985-9.
36.	Zhang Y, Uchida M, Abe T, Nishimura H, Hayabuchi N, Nakashima Y. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. J Comput Assist Tomogr 1999;23:670-7.
37.	Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Katoh C, Nambu T, Nobuta A, et al. Clinical role of

	(18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:1047-54.
38.	Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. Ann Surg 2002;235:392-9.
39.	Corvera CU, Weber SM, Jarnagin WR. Role of laparoscopy in the evaluation of biliary tract cancer. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:877-91.
40.	Callery MP, Strasberg SM, Doherty GM, Soper NJ, Norton JA. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. J Am Coll Surg 1997;185:33-9.
41.	Hoang MP, Murakata LA, Katabi N, Henson DE, Albores-Saavedra J. Invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. Mod Pathol 2002;15:1251-8.
42.	Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, Tsui W, Chen TC, Huang SF. Biliary papillary neoplasm of the liver. Histol Histopathol 2002;17:851-61.
43.	de Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L, et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 1). Gastrointest Endosc 2002;56:552-61.
44.	de Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L, et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 2). Gastrointest Endosc 2002;56:720-30.
45.	de Bellis M, Fogel EL, Sherman S, Watkins JL, Chappo J, Younger C, et al. Influence of stricture dilation and repeat brushing on the cancer detection rate of brush cytology in the evaluation of malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc 2003;58:176-82.
46.	Siddiqui MT, Gokaslan ST, Saboorian MH, Carrick K, Ashfaq R. Comparison of ThinPrep and conventional smears in detecting carcinoma in bile duct brushings. Cancer 2003;99:205-10.
47.	Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Bioulac-Sage P. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. Am J Surg Pathol 2000;24:870-6.
48.	Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. Cancer 1999;85:171-7.
49.	Cabibi D, Licata A, Barresi E, Craxi A, Aragona F. Expression of cytokeratin 7 and 20 in pathological conditions of the bile tract. Pathol Res Pract 2003;199:65-70.
50.	Shimonishi T, Miyazaki K, Nakanuma Y. Cytokeratin profile relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver. Histopathology 2000;37:55-63.
51.	Kuper H, Ye W, Broome U, Romelsjo A, Mucci LA, Ekboms A, et al. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. Hepatology 2001;34:714-8.
52.	Morcos M, Dubois S, Bralet MP, Belghiti J, Degott C, Terris B. Primary liver carcinoma in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. Am J Clin Pathol 2001;116:738-43.
53.	Gerhards MF, Vos P, van Gulik TM, Rauws EA, Bosma A, Gouma DJ. Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction. Br J Surg 2001;88:48-51.
54.	Knoefel WT, Prenzel KL, Peiper M, Hosch SB, Gundlach M, Eisenberger CF, et al.

	Klatskin tumors and Klatskin mimicking lesions of the biliary tree. Eur J Surg Oncol 2003;29:658-61.
55.	Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. Ann Surg 1998;228:385-94.
56.	Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2001;234:507-19.
57.	Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. Ann Surg 2003;238:720-7.
58.	Uchiyama K, Nakai T, Tani M, Onishi H, Kinoshita H, Kawai M, et al. Indications for extended hepatectomy in the management of stage IV hilar cholangiocarcinoma. Arch Surg 2003;138:1012-6.
59.	Sobin LH, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss;2002.
60.	Cancer Protocols and Checklists (College of American Pathologists)
61.	Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 1975;140:170-8.
62.	Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. Ann Surg 1996;224:628-38.
63.	Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. Ann Surg 2000;232:166-74.
64.	Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. Arch Surg 1999;134:261-6.
65.	Mc Pherson GAD, Benjamin IS, Hodgson HJF, Bowley NB, Allison DJ, Blumgart LH. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. Br J Surg 1984;71:371-5.
66.	Lai EC, Mok FP, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. Br J Surg 1994;81:1195-8.
67.	Saleh MM, Norregaard P, Jorgensen HL, Andersen PK, Matzen P. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. Gastrointest Endosc 2002 56:529-34.
68.	Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 2005;92:356-61.
69.	dos Santos JS, Junior WS, Modena JL, Brunaldi JE, Ceneviva R. Effect of preoperative endoscopic decompression on malignant biliary obstruction and postoperative infection. Hepatogastroenterology 2005;52:45-7.
70.	Noie T, Sugawara Y, Imamura H, Takayama T, Makuuchi M. Selective versus total drainage for biliary obstruction in the hepatic hilus: an experimental study. Surgery 2001;130:74-81.
71.	Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high

	survival rate. Ann Surg 2003;238:73-83.
72.	Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. Ann Surg 2003;238:84-92.
73.	Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. Ann Surg 1999;230:663-71.
74.	Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. Ann Surg 2003;237:686-93.
75.	Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y, et al. Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. Surgery 1995;117:677-81.
76.	Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Kanai M. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. Radiology 1996;200:559-63.
77.	Su CH, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1996;223:384-94.
78.	Cubertafond P, Gainant A, Cucchiaro G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. Ann Surg 1994;219:275-80.
79.	Yeh CN, Jan YY, Yeh TS, Hwang TL, Chen MF. Hepatic resection of the intraductal papillary type of peripheral cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 2004;11:606-11.
80.	Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2000;6:S30-4.
81.	Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. Ann Surg 1998;227:70-9.
82.	Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer 2005;103:1210-6.
83.	Jang JY, Kim SW, Park do J, Ahn YJ, Yoon YS, Choi MG, et al. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. Ann Surg 2005;241:77-84.
84.	Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1997;15:947-54.
85.	Kosuge T, Sano K, Shimada K, Yamamoto J, Yamasaki S, Makuuchi M. Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer? Hepatogastroenterology 1999;46:2133-7.
86.	Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, Inaba K, Ota S, Azuma M, et al. Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. World J Surg 2004;28:160-5.
87.	Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Morii Y, Aramaki M, Kitano S. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. Arch Surg 2002;137:69-73.
88.	Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Shimizu Y, et al. Aggressive

	surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? Surgery 1998;123:131-6.
89.	Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Shimizu Y, et al. Segments I and IV resection as a new approach for hepatic hilar cholangiocarcinoma. Am J Surg 1998;175:229-31.
90.	Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, Ojima H, Yamamoto J, et al. Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer: an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins. Surgery 2005;137:396-402.
91.	Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1999;230:808-19.
92.	Rea DJ, Munoz-Juarez M, Farnell MB, Donohue JH, Que FG, Crownhart B, et al. Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients. Arch Surg 2004;139:514-25.
93.	Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. World J Surg 1990;14:535-44.
94.	Sakaguchi S, Nakamura S. Surgery of the portal vein in resection of cancer of hepatic hilus. Surgery 1986;99:345-9.
95.	Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J. Combined portal vein and liver resection for carcinoma of the biliary tract. Br J Surg 1991;78:727-31.
96.	Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S. Portal vein resection and reconstruction prior to hepatic dissection during right hepatectomy and caudate lobectomy for hepatobiliary cancer. Br J Surg 2003;90:694-7.
97.	de Aretxabala XA, Roa IS, Burgos LA, Araya JC, Villaseca MA, Silva JA. Curative resection in potentially resectable tumours of the gallbladder. Eur J Surg 1997;163:419-26.
98.	Tsukada K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Oohashi Y, Yokoyama N, et al. Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. Cancer 1997;80:661-7.
99.	Bergdhal L. Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. Ann Surg 1991;119:19-22.
100.	Endo I, Shimada H, Fujii Y, Sugita M, Masunari H, Miura Y, et al. Indications for curative resection of advanced gallbladder cancer with hepatoduodenal ligament invasion. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001;8:505-10.
101.	Schaeff B, Paolucci V, Thomopoulos J. Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review. Dig Surg 1998;15:124-34.
102.	Yamaguchi K, Chijiwa K, Ichimiya H, Sada M, Kawakami K, Nishikata F, et al. Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 1996;131:981-4.
103.	McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, Rich T, Cleary KR, Evans DB, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. Am J Surg 1997;174:605-9.
104.	Wiedmann M, Caca K, Berr F, Schiefke I, Tannapfel A, Wittekind C, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. Cancer 2003;97:2783-90.
105.	Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato 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.
106.	Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, Koike N, Yoshida S, Kashiwagi H, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:581-7.
107.	Todoroki T, Kawamoto T, Otsuka M, Koike N, Yoshida S, Takada Y, et al. Benefits of combining radiotherapy with aggressive resection for stage IV gallbladder cancer. Hepatogastroenterology 1999;46:1585-91.
108.	Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, Coleman J, Piantadosi S, Yeo CJ, et al. Peri-hilar cholangiocarcinoma: Post-operative radiation therapy does not improve survival. Ann Surg 1995;221:788-98.
109.	Buskirk SJ, Gunderson LL, Schild SE. Analysis of failure after curative irradiation of extra-hepatic bile duct carcinoma. Ann Surg 1992;215:125-31.
110.	Gonzalez Gonzalez D, Gouma DJ, Rauws EA, van Gulik TM, Bosma A, Koedooder C. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. Ann Oncol 1999;10(suppl 4):215-20.
111.	Gerhards MF, van Gulik TM, Gonzalez Gonzalez D, Rauws EA, Gouma DJ. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. World J Surg 2003;27:173-9.
112.	Robertson JM, Lawrence TS, Andrews JC, Walker S, Kessler ML, Ensminger WD. Long-term results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:325-30.
113.	Whittington R, Neuberg D, Tester WJ, Benson AB 3rd, Haller DG. Protracted intravenous fluorouracil infusion with radiation therapy in the management of localized pancreaticobiliary carcinoma: a phase I Eastern Cooperative Oncology Group Trial. J Clin Oncol 1995;13:227-232.
114.	Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SW. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:414-419.
115.	Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, Carey LC, Karl RC, Murr MM, et al. Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy. Am Surg 2001;67:839-44.
116.	Figueras J, Llado L, Valls C, Serrano T, Ramos E, Fabregat J, et al. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2000;6:786-94.
117.	Pichlmayr R, Ringe B, Lauchart W. Radical resection and liver grafting as the two main components of surgical strategy in the treatment of bile duct cancer. World J Surg 1988;12:68-77.v
118.	Starzl TE, Todo S, Tsakis A. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. Ann Surg 1989;210:374-86.
119.	Robles R, Figueras J, Turrion VS, Margarit C, Moya A, Varo E, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. Ann Surg 2004;239:265-71.
120.	Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, Yersiz H, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. Liver Transpl 2001;7:1023-33.
121.	Jonas S, Kling N, Guckelberger O, Keck H, Bechstein WO, Neuhaus P. Orthotopic liver transplantation after extended bile duct resection as treatment of hilar cholangiocarcinoma. First long-terms results. Transpl Int 1998;11:S206-8.

122.	Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik I, et al. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. J Am Coll Surg 1998;187:358-64.
123.	Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. Transplantation 2000;69:1633-7.
124.	Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2004;10:S65-8.
125.	De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2000;6:309-16.
126.	Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J, Choury AD, et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. Gut 1998;42:76-80.
127.	Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. Gut 1989;30:1132-5.
128.	Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. Lancet 1994;344:1655-60.
129.	Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. Br J Surg 1988;75:1166-8.
130.	Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. Ann Surg 1999;230:322-30.
131.	Freeman ML, Overby C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. Gastrointest Endosc 2003;58:41-9.
132.	De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: Results of a prospective, randomized, and controlled study. Gastrointest Endosc 2001;53:547-53.
133.	De Palma GD, Pezzullo A, Rega M, Persico M, Patrone F, Mastantuono L, et al. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: A prospective study. Gastrointest Endosc 2003;58:50-3.
134.	Sherman S. Endoscopic drainage of malignant hilar obstruction: Is one biliary stent enough or should we work to place two? Gastrointest Endosc 2001;53:681-4.
135.	Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. Gastrointest Endosc 2003;57:178-82.
136.	Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J, Choury AD, et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. Gut 1998;42:76-80.
137.	Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. Gastrointest Endosc 1998;47:1-7.
138.	Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction.

	Lancet 1992;340:1488-92.
139.	Lammer J, Hausegger KA, Fluckiger F, Winkelbauer FW, Wildling R, Klein GE, et al. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. Radiology 1996;201:167-72.
140.	Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. Endoscopy 1993;25:207-12.
141.	Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. Endoscopy 1993;25:213-8.
142.	Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, et al. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut 2004;53:729-34.
143.	Costamagna G, Mutignani M, Rotondano G, Cipolletta L, Ghezzi L, Foco A, et al. Hydrophilic hydromer-coated polyurethane stents versus uncoated stents in malignant biliary obstruction: a randomized trial. Gastrointest Endosc 2000;51:8-11.
144.	Tringali A, Mutignani M, Perri V, Zuccala G, Cipolletta L, Bianco MA, et al. A prospective, randomized multicenter trial comparing DoubleLayer and polyethylene stents for malignant distal common bile duct strictures. Endoscopy 2003;35:992-7.
145.	Halm U, Schiefke, Fleig WE, Mossner J, Keim V. Ofloxacin and ursodeoxycholic acid versus ursodeoxycholic acid alone to prevent occlusion of biliary stents: a prospective, randomized trial. Endoscopy 2001;33:491-4.
146.	Sung JJ, Sollano JD, Lai CW, Ismael A, Yung MY, Tumala I, et al. Long-term ciprofloxacin treatment for the prevention of biliary stent blockage: a prospective randomized study. Am J Gastroenterol 1999;94:3197-201.
147.	Luman W, Ghosh S, Palmer KR. A combination of ciprofloxacin and Rowachol does not prevent biliary stent occlusion. Gastrointest Endosc 1999;49(3 Pt 1):316-21.
148.	Ghosh S, Palmer KR. Prevention of biliary stent occlusion using cyclical antibiotics and ursodeoxycholic acid. Gut 1994;35:1757-9.
149.	Ortner MEJ, Caca K, Berr F, Liebetrueth J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for non resectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. Gastroenterology 2003;125:1355-63.
150.	Flickinger JC, Epstein AH, Iwatsuki S, Carr BI, Starzl TE. Radiation therapy for primary carcinoma of the extrahepatic biliary system. Cancer 1991;68:289-94.
151.	Kamada T, Saitou H, Takamura A, Nojima T, Okushiba SI. The role of radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer: an analysis of 145 consecutive patients treated with intraluminal and/or external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:767-74.
152.	Fritz P, Brambs HJ, Schraube P, Freund U, Berns C, Wannemacher M. Combined external beam radiotherapy and intraluminal high dose rate brachytherapy on bile duct carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:855-61.
153.	Gonzalez D, Gérard JP, Maners AW, De la Lande-Guyaux B, Van Dijk-Milatz A, Meerwaldt JH, et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the proximal bile duct (Klatskin tumor). Semin Liver Dis 1990;10:131-41.
154.	Hsue V, Wong CS, Moore M, Erlichman C, Cummings BJ, MacLeod M. A phase I study of combined radiation therapy with 5-fluorouracil and low dose folinic acid in patients with locally advanced pancreatic or biliary carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys

	1996;34:445-50.
155.	Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR, Solano J, Spittle MF. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. Gut 1996;39:852-5.
156.	Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, Buskirk SJ. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:929-35.
157.	Takamura A, Saito H, Kamada T, Hiramatsu K, Takeuchi S, Hasegawa M, et al. Intraluminal low-dose-rate ¹⁹²Ir brachytherapy combined with external beam radiotherapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:1357-65.
158.	Shin HS, Seong J, Kim WC, Lee HS, Moon SR, Lee IJ, et al. Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:105-12.
159.	Kuvshinoff BW, Armstrong JG, Fong Y, Schupak K, Getradjman G, Heffernan N, et al. Palliation of irresectable hilar cholangiocarcinoma with biliary drainage and radiotherapy. Br J Surg 1995;82:1522-5.
160.	Vallis KA, Benjamin IS, Munro AJ, Adam A, Foster CS, Williamson RC, et al. External beam and intraluminal radiotherapy for locally advanced bile duct cancer: role and tolerability. Radiother Oncol 1996;41:61-6.
161.	Alden ME, Mohiuddin M. The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:945-51.
162.	Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM, Andrews JC, Walker S, Kessler ML, et al. Treatment of primary hepatobiliary et al. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. J Clin Oncol 1993;11:1286-93.
163.	Ohnishi H, Asada M, Shichijo Y, Iijima N, Itobayashi E, Shimura K, et al. External radiotherapy for biliary decompression of hilar cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology 1995;42:265-8.
164.	Eschelmann DJ, Shapiro MJ, Bonn J, Sullivan KL, Alden ME, Hovsepian DM, et al. Malignant biliary duct obstruction : long-term experience with Gianturco stents and combined-modality radiation therapy. Radiology 1996;200:717-24.
165.	Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996;7:593-600.
166.	Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, Gress TM, Jeziorski K, Rougier P, 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.
167.	Jones DVJ, Lozano R, Hoque A, Markowitz A, Patt YZ. Phase II study of paclitaxel therapy for unresectable biliary tree carcinomas. J Clin Oncol 1996;14:2306-10.
168.	Taal BG, Audisio RA, Bleiberg H, Blijham GH, Neijt JP, Veenhof CHN, et al. Phase II trial of mitomycin C (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group study. Ann Oncol 1993;4:607-9.
169.	Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ, Cera PJ, Mahoney MR, Morton RF, et al. CPT-11 for bile duct and gallbladder carcinoma: a phase II North Central Cancer Treatment Group study (NCCTG). Int J Gastrointest Cancer 2002;32:107-14.

170.	Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, Samelis G, Aravantinos G, Kalbakis K, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. Eur J Cancer 2001;37:1833-8.
171.	Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone F, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. Ann Oncol 1998;9:653-6.
172.	Taïeb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, et al. Optimization of 5-fluorouracil/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. Ann Oncol 2002;13:1192-6.
173.	Nehls O, Klump B, Arkenau HT, Hass HG, Greschniok A, Gregor M, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for advanced biliary system adenocarcinomas: a prospective phase II trial. Br J Cancer 2003;87:702-4.
174.	Ellis PA, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. Eur J Cancer 1995;31A:1594-8.
175.	Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, Hill ME, Smith D, Daniel F, 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.
176.	Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Waugh KA, Hoque AM, Frome AI, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. Clin Cancer Res 2001;7:3375-80.
177.	Kim TW, Chang HM, Kang HJ, Lee JR, Ryu MH, Ahn JH, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. Ann Oncol 2003;14:1115-20.
178.	Scheithauer W. Review of gemcitabine in biliary tract carcinoma. Semin Oncol 2002;29:40-5.
179.	Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, Colucci G, Verderame F, Borsellino N, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2001;19:4089-91.
180.	Kornek GV, Schuell B, Laengle F, Gruenberger T, Penz M, Karall K, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. Ann Oncol 2004;15:478-83.
181.	Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. Invest New Drugs 2002;20:351-6.
182.	Bhargava P, Jani CR, Savarese DM, O'Donnel JL, Stuart KE, Rocha Lima CM. Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer: preliminary report. Oncology 2003;17:23-6.
183.	Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:2332-8
184.	Carraro S, Servienti PJ, Bruno MF, Del Socorro Castillo Odena M, Roca E, Jovtis S, et al. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced or metastatic gallbladder and bile duct adenocarcinomas. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:2333.
185.	André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al.

	Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol 2004;15:1339-43.
186.	Burger I, Hong K, Schulick R, Georgiades C, Thuluvath P, Choti M, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. J Vasc Interv Radiol 2005;16:353-61.
187.	André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. EXIBIT: An international multicenter phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006;24: 4135 (résumé).
188.	Valle JW, Wasan H, Johnson P, Bridgewater J, Maraveyas A, Jones E, et al. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors: A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2006:98 (résumé).
189.	Cho JY, Paik YH, Chang YS, Lee SJ, Lee DK, Song SY, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. Cancer 2005;104:2753-8.
190.	Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma (BTC): A comprehensive analysis. J Clin Oncol 2006;24(suppl 1):14036 (résumé).
191.	Nehls O, Oettle H, Hartmann J, Hofheinz R, Hass H, Hochhaus A, et al. A prospective multicenter phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) in advanced biliary system adenocarcinomas: The final results. J Clin Oncol 2006;24(suppl 1):4136 (résumé).
192.	Gallardo J, Rubio B, Villanueva L, Barajas O. Gallbladder cancer, a different disease that needs individual trials. J Clin Oncol 2005;23:7753-4.

Mini revue

Le cancer de la vésicule de découverte fortuite

L. Chiche (1), S. Metairie (2)

(1) Service de Chirurgie Digestive, CHU Caen côte de Nacre — Caen.

(2) Service de Chirurgie Digestive, CHU Nantes — Nantes.
e-mail : chiche-l@chu-caen.fr

Correspondance : L. Chiche Service de Chirurgie Digestive, CHU Caen côte de Nacre, F 14000 Caen.

Résumé/Abstract

Le cancer de la vésicule de découverte fortuite

L. Chiche, S. Metairie

Le pronostic du cancer de la vésicule dépend essentiellement du stade histologique au moment du diagnostic. En pratique, la découverte d'un petit cancer de la vésicule, le plus souvent au cours ou au décours d'une cholécystectomie, est la seule chance pour le malade de se voir proposer un traitement à visée curative. L'avènement de la laparoscopie, en raison de l'augmentation du nombre de cholécystectomies, pourrait augmenter la fréquence de cette situation et a fait surgir le problème préoccupant que sont les disséminations métastatiques. Dans la littérature, les chiffres de métastases pariétales après laparoscopie vont de 12,5 à 19 %. La médiane de diagnostic des récidives est de 6 mois. La cause de ce phénomène est encore mal comprise (rôle du pneumopéritoine ?). Les facteurs de risque de voir se développer une métastase sur un orifice de trocar sont : l'effraction de bile vésiculaire en per opératoire et la sortie de la vésicule sans protection. Il est important de garder toujours à l'esprit cette complication, certes rare mais gravissime, pour respecter les règles du manuel opératoire afin de les éviter. En amont l'abord laparoscopique nous semble contre-indiqué en cas de suspicion de cancer de la vésicule. Il paraît licite de proposer une réintervention chirurgicale (hépatectomie, curage et éventuellement résection biliaire) pour tout cancer en dehors des pTis et des T1a, prenant en compte la localisation du cancer et le terrain du patient.

Un double problème se pose aujourd'hui pour le petit cancer de la vésicule : mieux le traiter et éviter d'aggraver son pronostic en gérant le problème spécifique de la laparoscopie. Il est classique après cholécystectomie laparoscopique de recommander la résection des orifices de trocars.

Mots-clés : Vésicule. Traitement. Cholécystectomie. Cancer.

J Chir 2001;138:336-341

© Masson, Paris, 2001

Fortuitous discovery of gallbladder cancer

L. Chiche, S. Metairie

The prognosis of gallbladder cancer is basically dependent on the histological stage at diagnosis. In practice, the discovery of a small cancer of the bladder, generally during cholecystectomy give the patient a better care for curative treatment. The advent of laparoscopy has increased the number of cholecystectomies and could increase the frequency of this situation but also raises the difficult problem of metastatic dissemination. In the literature the figures on parietal metastasis after laparoscopy have ranged from 12.5 % to 19 %. The median delay to diagnosis of recurrence is 6 months. The cause of this phenomenon (role of the pneumoperitoneum) remains poorly elucidated. Risk factors for the development of a metastasis on the trocar orifice are : rupture of the gallbladder peroperatively and extraction of the gallbladder without protection. It is important to keep in mind this exceptional but serious risk and apply rigorous operative technique. In case of suspected gallbladder we do not advocate laparoscopy. Surgery (hepatectomy, lymphadenectomy, possibly resection of the biliarytract) would be indicted for all stages except pTis and T1a, taking into consideration the localization of the tumor and the patient's general status. It is also classical to recommend resection of the trocar orifices after laparoscopic cholecystectomy.

There is a dual challenge today for small-sized gallbladder cancer : improving treatment and avoiding poorer prognosis due to the specific problems raised by laparoscopy.

Key words : Gallbladder. Treatment. Cholecystectomy. Cancer.

Introduction

Le cancer de la vésicule, découvert le plus souvent à un stade tardif de masse tumorale palpable ou d'ictère est une tumeur de très mauvais pronostic. Aussi la découverte fortuite d'un petit cancer de la vésicule au décours d'une cholécystectomie (estimée à 1 à 2 % des pièces de cholécystectomies) constitue-t-elle une circonstance privilégiée, puisque la cholécystectomie seule ou associée à un geste d'exérèse complémentaire permet d'en faire une lésion curable.

Cette donnée est bien connue, classique et ancienne, mais la laparoscopie qui a transformé la pratique de la chirurgie biliaire, amène aujourd'hui à réactualiser. Les problèmes posés en particulier par le petit cancer de découverte fortuite, en raison de la survenue de dissémination métastatique après cholécystectomie par voie laparoscopique.

L'opportunité d'une réintervention, son délai et ses modalités doivent être rediscutés en prenant en compte le stade de la tumeur mais également les données opératoires de la cholécystectomie.

Données épidémiologiques et carcinologiques

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer de la vésicule biliaire, tous stades confondus, est l'un des cancers digestifs les plus rares représentant, en fréquence, le cinquième cancer digestif. Tous cancers confondus il est le 11^e cancer chez la femme et le 20^e chez l'homme [1, 2]. Son traitement chirur-

gical représente 1 à 2 % de l'activité chirurgicale biliaire et le cancer de découverte fortuite 7 % des cancers de la vésicule opérés [3].

L'incidence en France du cancer vésiculaire est évaluée à 0,8 pour 100 000 pour les hommes et 1,5 pour 100 000 pour les femmes [4]. Cette prévalence atteint des chiffres élevés dans certaines régions du monde comme le Chili ou la Nouvelle-Zélande [5, 6].

L'âge de survenue du cancer de la vésicule biliaire se situe entre les septième et huitième décades avec un âge moyen au diagnostic d'environ 75 ans [4-6]. En revanche, pour les petits cancers (stades I et II), l'âge au moment du diagnostic est inférieur et évalué à 63,7 ans [7]. Du fait de l'augmentation du nombre de cholécystectomies, la proportion de cancers de la vésicule diagnostiqués au stade de petit cancer est en augmentation (24,5 % des cancers vésiculaires opérés dans la région Bourgogne, entre 1991 et 1995, étaient des T1 et des T2) [6].

Le facteur de risque essentiel de ce cancer est l'existence de calculs vésiculaires. Le risque de développer un cancer vésiculaire est multiplié par 2,8 à 4,4 chez les sujets porteurs de calculs vésiculaires par rapport aux autres [6]. Dans l'étude du registre des tumeurs digestives du Calvados, l'association cancer et calculs vésiculaires était trouvée dans 81,3 % des cas. Les autres facteurs de risque étaient donc ceux de la lithiase vésiculaire (sexe féminin, obésité, facteurs nutritionnels), la vésicule porcelaine [8], et les anomalies de la jonction bilio-pancréatiques par le biais du reflux de liquide pancréatique dans les voies biliaires [9].

Malheureusement la découverte d'un petit cancer de la vésicule est une situation rare car les signes cliniques sont inexistant à ce stade et le mode de révélation est celui des symptômes en relation avec la lithiase associée.

CARCINOGENÈSE

Comprendre la gravité de cette tumeur, son pronostic et le principe de sa prise en charge chirurgicale passe par la connaissance de certaines données carcinologiques.

L'inflammation chronique de la vésicule biliaire semble faire le lit de l'adé-

nocarcinome, mais cela est difficile à prouver, même de façon expérimentale sur des animaux. L'exposition chronique à des calculs cholestéroliques intravésiculaires induirait la production de substances carcinogènes comme des radicaux libres [10, 11].

L'histoire naturelle du cancer de la vésicule est bien connue. Son extension est d'abord pariétale envahissant les différentes couches de la paroi vésiculaire : muqueuse, musculaire puis séreuse. Son extension se fait par contiguïté (versant hépatique du lit vésiculaire, duodénum, voie biliaire) par envahissement lymphatique et péri-nerveux, vers le hile puis le long de la voie biliaire dans le pédicule, vers les ganglions rétro-duodéno-pancréatiques et cœliques voire rétropéritonéaux inter-aortico-caves. Les auteurs japonais ont remarquablement bien étudiés ces relais ganglionnaires. Un mode de dissémination vasculaire, notamment par le réseau sus-hépatique du fond vésiculaire, est aussi probable. C'est sur ce mode d'extension que reposent à la fois les classifications (Nevin, Behrs et Myers et TNM) et le principe de la réintervention proposée [12, 13].

Une autre caractéristique des cellules tumorales biliaires, est leur grand tropisme péritonéal (comme le montrent les cas de dissémination tumorale sur les orifices de drainage biliaire).

Tableau 1
Classification de Behrs et Myers [13].

T1: atteint la muqueuse et/ou la musculuse vésiculaire
T1a: la muqueuse
T1b: la musculuse
T2: atteint la séreuse, sans la dépasser
T3: dépasse la séreuse et/ou atteint un organe ou le foie < 2 cm
T4: atteint plus de 2 organes ou le foie > 2 cm
N1a: atteint un ganglion pédiculaire
N1b: atteint un ganglion d'une autre région

Tableau 2
Classification TNM.

Stade I: T1 N0 M0
Stade II: T2 N0 M0
Stade III: T1-2 N1 M0/T3
Stade IV: T4/Tx Nx M1

La classification à l'heure actuelle la plus utilisée est celle de Behrs et Myers (tableau 1) qui classe le carcinome en cinq stades selon l'atteinte pariétale. Néanmoins cette classification omet l'envahissement ganglionnaire (qui conditionne pourtant le pronostic) et la classification internationale TNM est à ce titre plus précise (stade I à IV). Cette dernière souligne la possibilité d'avoir des petites tumeurs avec envahissement ganglionnaire (stade III) (tableau 2).

Définition

Le cancer de la vésicule peut revêtir deux aspects bien différents, qui sont le plus souvent le volumineux cancer, exceptionnellement curable, de stade T3-T4 et de pronostic redoutable, et plus rarement le petit cancer infra clinique de stades Tis, T1, T2 de bien meilleur pronostic.

Le terme de **cancer de découverte fortuite** est en fait une entité hétérogène : il s'agit de cancers opérés alors que le diagnostic de néoplasie n'a pas été fait en pré-opératoire. La majorité de ces cancers sont des petits cancers, puisque le plus souvent c'est une surprise à la lecture du compte-rendu anatomo-pathologique. Mais parfois, comme le montrent les séries de la littérature, il s'agit de lésions avancées, T3 et T4, se manifestant comme une cholécystite importante, ou une lésion déjà métastatique ganglionnaire ou hépatique [1, 14]. Dans ce deuxième cas, malheureusement la chirurgie quelle qu'elle soit ne semble pas modifier le cours de la maladie. En revanche, quand il s'agit de petits cancers, l'attitude chirurgicale est déterminante dans le pronostic de la maladie et indéniablement la laparoscopie a considérablement modifié les données du problème.

Les données sur le traitement curatif du petit cancer T1-T2

DONNÉES ANCIENNES SUR LE TRAITEMENT CURATIF DU PETIT CANCER DE LA VÉSICULE

Par laparotomie, on pensait que la cholécystectomie simple suffisait pour guérir le cancer intra-pariétal de la vésicule,

6) La relative diminution de l'immunité cellulaire, induite par le pneumopéritoine, qui favoriserait la croissance tumorale [32].

La dissémination est souvent diagnostiquée par la découverte d'un nodule sur un orifice de trocart, mais ce n'est souvent que la partie émergée de l'iceberg avec des diffusions péritonéale, hépatique et générale. Le délai de cette dissémination est variable : allant de quelques jours (11 j) à plusieurs mois. La médiane de diagnostic dans les registres est de 6 mois. Il faut souligner que ce délai peut être très long (3-4 ans) comme le montrent deux observations récentes [33, 34]. Le point le plus important est que ce phénomène survient à tous les stades tumoraux, y compris aux stades très précoces (potentiellement curables par la cholécystectomie) [29] de cancers Tis, T1, T2 ; respectivement 22 %, 15 %, et 55 % dans la série de Schaeff *et al.*, et 24 %, 18 %, et 52 % dans le registre de Paolucci *et al.* [27, 28]. Ceci revient à transformer dramatiquement le pronostic de la maladie puisque dans la plupart des cas rapportés, cette récurrence est agressive, et la médiane de survie est en général de moins de 1 an. La récurrence répond mal au traitement chirurgical et/ou à la radio-chimiothérapie, avec un décès rapide, sauf peut-être quand la survenue est tardive par rapport à la cholécystectomie.

La gravité de l'évolution métastatique post laparoscopie, même si celle-ci est loin d'être constante, a conduit à adopter une attitude quasi consensuelle qui consiste à contre-indiquer le mode laparoscopique en cas de doute et *a fortiori* de diagnostic préopératoire de cancer de la vésicule. Il nous paraît que l'existence d'un gros polype vésiculaire, d'une cholécystite aiguë lithiasique atypique et *a fortiori* l'existence d'une vésicule porcelaine (associée dans 30 % des cas à un cancer vésiculaire) doivent faire poser la question d'un éventuel carcinome vésiculaire et donc de discuter l'indication d'une voie d'abord laparotomique.

Il nous faut insister auprès des collègues radiologues pour qu'ils soient particulièrement vigilants sur le diagnostic différentiel devant une cholécystite ou un polype. Il est important que le risque potentiel de cancer de la vésicule reste à l'esprit lors de chaque cholécystectomie. Aussi le manuel opératoire lapa-

roscopique doit-il respecter systématiquement certaines règles de base et comporter la pratique facile d'un examen macro- et microscopique per opératoire. En pratique, dans tous les cas, la pièce de cholécystectomie doit être extraite dans un sac afin d'éviter au maximum les contacts entre la vésicule et le péritoine fragilisé. Il convient également de prendre toutes les précautions visant à éviter l'effraction de bile vésiculaire en per opératoire. Enfin il faut éviter de sortir la vésicule en lambeaux déchiquetés, ce qui rend l'étude histologique particulièrement difficile et aléatoire. Il nous paraît même recommandable d'examiner macroscopiquement toutes les pièces de cholécystectomies de manière systématique afin de demander, en cas de doute, un examen extemporané, ou au moins une lecture rapide en 48 h de la pièce.

Conduite à tenir devant un petit cancer de découverte fortuite

Le diagnostic de cancer de découverte fortuite peut être fait dans deux circonstances. Le plus souvent c'est une surprise à la réception du compte rendu histologique, mais parfois ce diagnostic est fait en per opératoire. Dans le deuxième cas (diagnostic obtenu en per opératoire) de nombreux auteurs américains et japonais conseillent la conversion et la réalisation de l'intervention complète [12, 15, 29, 35]. En pratique les choses ne paraissent pas aussi simples. Si le doute s'installe alors que l'on a débuté en laparoscopie, il semble raisonnable de convertir ne serait-ce que pour faire un staging complet et en cas de confirmation réaliser l'intervention complète. En revanche, si le diagnostic est évoqué alors que la vésicule est déjà sortie, l'intervention donc quasi terminée, il est important de demander une confirmation extemporanée. En sachant qu'un examen extemporané ne peut être d'une qualité et d'une exhaustivité parfaites. La conduite à tenir dépendra de nombreux facteurs. On peut soit intervenir dans le même temps soit au moins réaliser une toilette péritonéale abondante, éventuellement au sérum bêta-diné [36], fermer les brèches péritonéales soigneusement [37] et reporter éven-

tuellement la réintervention à un avenir très proche en attendant la stadification histologique définitive. Il est de toutes façons plus facile de prévenir le patient en postopératoire immédiat de cette nouvelle intervention plus lourde et d'un enjeu différent qu'une simple cholécystectomie, que rappeler un patient déjà sorti de la structure de soins. Dans le cas le plus fréquent d'un diagnostic postopératoire, c'est-à-dire alors que le patient est sorti de la structure de soins, la discussion doit se faire à plusieurs niveaux :

1) L'étude histologique : il faut classer la tumeur selon la classification TNM, étudier sa localisation (fond, versant hépatique), vérifier la marge cystique, le ganglion du cystique s'il est disponible, l'existence d'embolies lymphatiques ou vasculaires ;

2) Les modalités de la cholécystectomie et l'étude du compte rendu opératoire ;

3) L'évaluation du terrain du patient. La conduite à tenir n'est pas la même chez un(e) patient(e) de 40 ou de 80 ans.

La réintervention pour cancer après cholécystectomie laparoscopique répond aux exigences précédemment citées. Cette réintervention doit être la plus précoce possible. Les adhérences doivent être réséquées et il faut y ajouter la nécessité de la résection complémentaire des orifices de trocarts, sites privilégiés de la récurrence péritonéale. Cette politique agressive semble être justifiée [15, 35].

Selon les constatations et le staging définitif peuvent être discutés les traitements adjuvants loco-régionaux ou généraux pour lesquels nous disposons de très peu de données scientifiques [38].

Le dernier cas de figure que l'on peut malheureusement rencontrer est la récurrence déjà présente, c'est-à-dire la survenue d'un nodule de perméation sur un orifice de trocart. Il est important alors de faire un bilan iconographique (échographie et scanner) pour estimer l'importance de cette récurrence. La reprise opératoire se discute en l'absence de métastases hépatiques multiples ou de carcinose généralisée. Exceptionnellement la réintervention trouve une maladie localisée, une résection limitée à quelques fois donné des survies prolongées anecdotiques. Plus souvent, à ce stade, malgré une chirurgie extensive, une radiothéra-

POINTS ESSENTIELS

• Le traitement et le pronostic du cancer de la vésicule dépendent du stade histologique TNM, ce qui amène à opposer le cas rare des petits cancers (stades I-II), le plus souvent de découverte fortuite, aux cancers évolués (stades III-IV), présentation clinique largement prédominante et de pronostic redoutable.

• Le traitement du petit cancer de la vésicule repose sur le traitement chirurgical allant de la cholécystectomie simple à la résection hépatique avec curage ganglionnaire ; l'intervention complémentaire doit se discuter dès le stade T1b.

• Les problèmes posés par le petit cancer de découverte fortuite ont été modifiés depuis l'avènement de la laparoscopie du fait du risque bien établi de dissémination métastatique après cholécystectomie. Ce risque, évalué à 17 %, aggrave le pronostic d'une maladie potentiellement curable.

• La gravité de l'évolution métastatique post laparoscopie, même si celle-ci est loin d'être constante, doit faire insister sur les mesures préventives :

– contre-indiquer la laparoscopie en cas de doute et *a fortiori* de diagnostic pré-opératoire de cancer de la vésicule ;

– dans tous les cas, extraire la pièce de cholécystectomie dans un sac afin d'éviter au maximum les contacts entre la vésicule et le péritoine, éviter l'effraction de bile vésiculaire en per opératoire et ne pas sortir la vésicule en lambeaux déchiquetés ;

– examiner macroscopiquement de manière systématique les pièces de cholécystectomie afin en cas de doute de demander, au mieux, un examen extemporané ou, au moins, une lecture rapide (en 48 h) de la pièce.

• La réintervention après cholécystectomie laparoscopique doit être discutée rapidement et de façon extensive surtout en présence de facteurs prédictifs de dissémination tumorale, selon le stade histologique et le terrain du patient.

340

pie adjuvante voire une chimiothérapie, les résultats sont décevants.

L'avenir réside peut-être dans l'immunothérapie, fondée sur la sécrétion de médiateurs comme le Tumor Growth Factor par la tumeur [39].

Conclusion

Les dernières données de registre ont montré une survie à 5 ans du cancer de la vésicule passant de 2,7 % à péniblement 10,2 % depuis 1985. C'est dire les progrès qu'il reste à faire. Le problème se pose aujourd'hui à deux niveaux : mieux traiter le petit cancer et éviter de régresser dans son pronostic en affrontant le problème de la laparoscopie.

Références

- CUBERTAFOND P, GAINANT A, CUCCHIANO G. Surgical treatment of 724 carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1994;219:275-280.
- WYSOCKY A, BOBRZYNSKI A, KRZYWON J, BUDZYNSKI A. Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. *Surg Endosc* 1999;13:899-901.
- LUNDBERG O, KRISTOFFERSSON A. Port site metastasis from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a swedish survey and review of published reports. *Eur J Surg* 1999;165:215-222.
- LAUNOY G, GROSCLAUDE P, PIENKOWSKI P *et al*. Digestive cancer in France. Comparison of the incidence in 7 departments and estimation of incidence in the entire country of France. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:633-638.
- LOWENFELD AB, MAISONNEUVE P, BOYLE P, ZATONSKI WA. Epidemiology of gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1529-1532.
- MANFREDI S, BENHAMICHE AM, ISAMBERT N, PROST P, JOUVRE JL, FAIVRE J. Trends in incidence and managements of gallbladder carcinoma : a population-based study in France. *Cancer* 2000;89:757-762.
- SHIRAI Y, YOSHIDA K, TSUKADA K, MUTO T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. an appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215:326-331.
- BERK RN, ARMBUSTER TG, SALTZSTEIN M *et al*. Carcinoma of the porcelain gallbladder. *Radiology* 1973;106:29-31.
- CHIIJIWA K, TANAKA M, NAKAYAMA F. Adenocarcinoma of the gallbladder associated with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *Am Surg* 1993;59:430-434.
- ZAYYAN KS, SELLU DP. Unsuspected gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1999;13:1170-1171.
- KOWALEWSKI K, TODD EF. Carcinoma of the gallbladder induced in hamsters by insertion of cholesterol pellets and feeding dimethylnitrosamine. Proceeding of the Society for *Experimental Biol Med* 1971;136:182-189.
- SUZUKI K, KIMURA T, OGAWA H. Long-term prognosis of gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000;14:712-716.
- BEAHR OH, MYERS MH. Manuel for staging of cancer in 2nd edition J.B. Lippincott & Company, Philadelphia, 1983.
- CONTINI S, DALLA VALLE R, ZINICOLA R. Unexpected gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1999;13:264-267.
- YAMAGUCHI K, CHIIJIWA K, ICHIMIYA H *et al*. Gallbladder carcinoma in the area of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1996;131:219-220.
- GLEHEN O, CZYGLIK O, DONSBECK AV *et al*. Cancers de découverte fortuite. *Ann Chir* 2000;125:137-143.
- WAKAI T, SHIRAI Y, YOKOYAMA N, NAGAKURA S, WATANABE H, HATAKEYAMA K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001;88:675-678.
- COLLIER NA, BLUMGART LH. Tumors of the gallbladder. Ed Churchill Livingstone 1988 Surgery of the liver and biliary tract. Vol 2 : 819-828.
- CUBERTAFOND P, GAINANT A. Traitement chirurgical (du cancer de la vésicule). Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Les cancers des voies biliaires extra-hépatiques. Masson 1988 p. 44-55.
- BISMUTH H. Major and minor segmentectomies « réglées » in liver surgery. *World J Surg* 1982;6:10-24.
- OGURA Y, MIZUMOTO R, ISAJI S, KUSUDA T, MATSUDA S, TABATA M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder : present status in Japan. *World J Surg* 1991;15:537.
- FAHIM RB, McDONALD JR, RICHARDS JC, FERRIS DO. Carcinoma of the gallbladder : a study of its mode of spread 1962;156:114-24.
- KAPOOR VK. Incidental Gallbladder Cancer. *Am J Gastroenterol* 2001;96:627-629.
- OUCHI K, OJOADA Y, MATSUMO S, SATO T. Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. *Surgery* 1987;101:731-737.
- CLAIR DG, LAUTZ DB, BROOKS DC. Rapid development of umbilical metastases after laparoscopic cholecystectomy for unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery* 1993;113:355-358.

26. DROUARD F, DELAMARRE J, CAPRON J. Cutaneous seeding of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy [letter]. *N Engl J Med* 1991;325:131-136.
27. PAOLUCCI V, SCHAEFF B, SCHNEIDER M, GUITT C. **Tumor seeding following laparoscopy : international survey.** *World J Surg* 1999;23:989-997.
28. SCHAEFF B, PAOLUCCI V, THOMOPOULOS J. Port site recurrence after laparoscopic surgery. *Dig Surg* 1998;15:124-134.
29. WIBBENMEYER LA, WADE TP, CHEN RC, MEYER RC, TURGEON RP, ANDRUS CH. Laparoscopic cholecystectomy can disseminate *in situ* carcinoma of the gallbladder. *J Am Coll Surg* 1995;181:504-510.
30. Z'GRAGGEN K, BIRNER S, MAUER CA, WEHRLI H, KLAIBER C, BAER HU. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery* 1998;124:831-838.
31. HEWETT P, TEXLER M. Implantation carcinoma developing late after laparoscopic cholecystectomy for superficial carcinoma of the gallbladder ; comment. *Aust NZJ Surg* 1999;69:883.
32. NEUHAUS SJ, WATSON DI, ELLIS T, LAFFULARDE T, JAMIESON GG, RUSSEL WJ. Metabolic and immunologic consequences of laparoscopic with helium or carbon dioxide insuff randomized clinical study. *Aust NZJ Surg* 2001;71:447-452.
33. NAKAGAWA S, TADA T, FURUKAWA H, ABE M, HATAKEYAMA K. Late-type recurrence at the port site of unexpected gallbladder carcinoma after a laparoscopic cholecystectomy : report of a case. *Surg Today* 2000;30:853-855.
34. JEON HAE M, KIM JEONG S, LEE CHANG D, KIM EUNG K, KIM SEUNG N, KIM JAE S. Late development of umbilical metastasis after laparoscopic cholecystectomy for a gallbladder carcinoma. *Oncology reports* 1999;6:283-287.
35. FONG Y, HEFFERNAN N, BLUMGART LH. **Gallbladder carcinoma discovered during laparoscopic cholecystectomy : aggressive resection is beneficial.** *Cancer* 1998;83:423-427.
36. LEE SW, GLEASON NR, BESSLER M, WHELAN RL. Peritoneal irrigation with povidone - iodine solution after laparoscopic assisted splenectomy significantly decreases port tumor recurrence in a murine model. *Dis Col Rectum* 1999;42:319-326.
37. NEUHAUS SJ, WATSON DI, ELLIS T *et al.* Efficacy of cytotoxic agents for the prevention of laparoscopic port site metastasis. *Arch Surg* 1998;133:762-766.
38. AOKI Y, SHIMURA H, LI H *et al.* A model of port site metastases of gallbladder cancer : the influence of peritoneal injury and its repair on abdominal wall metastases. *Surgery* 1999;125:553-559
39. GOHONGI T, FUKUMURA D, YUN C *et al.* Tumor host interaction in the gallbladder suppress distal angiogenesis and tumor growth : involvement of transforming growth factor beta 1. *Nature Medecine* 1999;10:1203-1208.

COLLEGE DIGESTIF

C. ADAMSKI, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
A. ADENIS, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
F. ANSARI, Chirurgie Générale, Clinique De La Vilette, Dunkerque
J. ANSIAUX, Chirurgie Générale, C.H. Sambre Avesnois, Maubeuge
A. AOUAKLI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.A.M, Rang du Fliers
C. ASSILA, Chirurgie Générale, C.H, Seclin
M-C. BARANZELLI-LEGHIE, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille
B. BAZIN, Gastro-Entérologie, Tourcoing
E. BELGUEDJ, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique Du Pont Saint Vaast, Douai
G. BERETVAS, Chirurgie Générale, C.H., Armentières
A. BERNOU, Radiothérapie, C.H, Boulogne Sur Mer
D. BERTAUX, Chirurgie Générale, Clinique De La Victoire, Tourcoing
M. BERTRAND, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
D. BINOT, Chirurgie Viscérale, Centre MCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
N. BIRON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Sambre Avesnois, Maubeuge
J-P. BIZARD, Chirurgie Viscérale, Clinique Bon Secours, Arras
P. BOHON, Gastro-Entérologie, C.H, Fourmies
D. BOLLENGIER, Chirurgie Générale, Clinique Lille Sud, Lesquin
A. BORUCHOWICZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Valenciennes
B. BOUCHE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Liévin
A. BOULINGUEZ, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
F. BOUNOUA, Chirurgie Viscérale, C.H, Armentières
J. BOUREZ, Chirurgie Générale, Lille
A. BRENNER, Chirurgie Viscérale, Clinique Ambroise Paré, Beuvry
J. BRIDOUX, Chirurgie Viscérale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
P-Y. BUGNON, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
P. BUGNON BOULENGER, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-P. BUISSART, Radio-Diagnostic, C.H, Seclin
P. BULOIS, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
V. CABARET-JACQUET, Anapath Cythologie, C.O.L, Lille
F. CACCIAPALLE, Chirurgie Viscérale, C.H.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
V. CANVA, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
D. CARLIER, Oncologie Radiothérapie, Centre Léonard De Vinci, Douai
P. CATALA, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Germont Et Gauthier, Beuvry
S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-Y. CHARBONNIER, Chirurgie Générale, C.H, Fourmies
J. CHARNEAU, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
J. CHEVERT, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
S. CHOQUE, Pédiatrie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
L. CHOSSIERE, Oncologie Radiothérapie, Dunkerque
R. COLLET, Gastro-Entérologie, Centre MCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
J. COLLETAS, Chirurgie Générale, Clinique Saint Amé, Lambres les Douai
C. COLLIN, Chirurgie Générale, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
J-F. COLOMBEL, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
N. CORMAN, Chirurgie Viscérale, C.H, Tourcoing
J-F. CRINQUETTE, Gastroentérologie, Lille

A. DABROWSKI, Chirurgie Viscérale et Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
D. DARRAS, Chirurgie Générale, Clinique Des Acacias, Cucq
T. DAVION, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
J. DEBAT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
N. DEGRAVE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Armentières
D. DEGROOTE, Sénologie Chirurgie Digestive, C.H, Boulogne-Sur-Mer
H. DELACROIX, Chirurgie Générale, Clinique Du Croisé Laroche, Marcq-en-Barœul
O. DELEMAZURE, Radio-Diagnostic, Clinique Médico-Chirurgicale, Bruay-La-Buissière
L. DELHOUSTAL, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
N. DELIGNY-BOULANGER, Oncologie Médicale, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
A. DELZENNE, Chirurgie Générale, Clinique Médico-Chirurgicale, Bruay-La-Buissière
F. DENYS, Chirurgie Générale, C.H, Denain
B. DEQUIEDT, Chirurgie Viscérale, Polyclinique De Riaumont, Liévin
G. DEREGNAUCOURT, Maladie De L'appareil, Clinique Anne D'Artois, Béthune
H. DEREUX, Chirurgie Générale, Polyclinique De Riaumont, Liévin
C. DESAUW, Médecine Interne, G.H.I.C.L, Lille
P. DESREUMAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
B. DESROUSSEAUX, Chirurgie générale, G.H.I.C.L, Lomme
G. DESSEAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hôpital Provo, Roubaix
A. DEVIENNE, Maladie De L'appareil, Liévin
E. DEVOUGE, Pédiatrie, C.H, Arras
F. DEVROEDE, Radio-Diagnostic, Wattlelos
V. DEWAILLY, Chirurgie Générale, Clinique Du Parc, Maubeuge
A. DEWAILLY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hénin-Beaumont
S. DHARANCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.O.L, Lille
M. DOUTRIAUX, Chirurgie Générale, C.H, Valenciennes
A. DUFHILO, Chirurgie Générale, Polyclinique de la Thiérache, Wignehies
T. DUGUE, Chirurgie Générale, G.H.I.C.L, Lille
E. DUPIRE, Chirurgie Viscérale, Clinique Saint Amé, Lambres Les Douai
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque
G. DUVAL, Chirurgie Générale, C.H, Armentières
A. EDRISS, Chirurgie Générale, C.H, Arras
F. EL YAFI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
J-P. EVRARD, Gastro-entérologie, Carvin
S. FARESS, Chirurgie Générale, Polyclinique du Ternois, Saint-Pol-Sur-Ternoise
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
B. FILOCHE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, G.H.I.C.L, Lomme
L. FINET, Gastro-Entérologie, Polyclinique, Grande-Synthe
D. FOISSEY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
A. FOURNIER, Chirurgie Viscérale, Clinique Sainte Catherine, Sainte Catherine Les Arras
T. FOURURE, Chirurgie Générale, Polyclinique Riaumont, Liévin
G. FROMONT, Chirurgie Générale, Polyclinique, Bois Bernard
L. GASNAULT, Oncologie Médicale, Centre Joliot-Curie, Saint-Martin-Boulogne
Y. GHEYSENS, Maladie De L'appareil Digestif, Arras
H. GHISBAIN, Chirurgie Générale, Polyclinique Du Parc, Maubeuge
M. GHRIB, Maladie De L'appareil, C.H, Cambrai
C. GIRAUD-GENOUVILLE, Oncologie Médicale, Centre Léonard De Vinci, Douai
G. GOEGEBEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
B. GRANDMAISON, Gastro-Entérologie, Calais

A. HACCART, Chirurgie Générale, C.H.A.M, Rang-du-Fliers
R. HAMMI, Gastro-Entérologie, C.H, Cambrai
F. HANSSENS, Chirurgie Viscérale digestive et gynécologie, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
G. HECQUET-POUDONSON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Chirurgicale Saint Roch, Roncq
M. HERJEAN, Chirurgie Digestive, Centre MCO Côte d'Opale, Saint Martin Boulogne
A. HEZAM, Maladie De L'appareil Digestif, C.H, Cambrai
P. HOUCKE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
P. HUILLET, Chirurgie Générale, Polyclinique Du Parc, Saint-Saulve
A. IDRISSE, Chirurgie Viscérale, C.H, Dunkerque
K. IDRISSE KAITOUNI, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
E. JANICKI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Arras
J.F. JEU, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
O. KLEIN, Gastro-Entérologie, Valenciennes
P. KOSYDAR, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
V. KYNDT-POTTIER, Oncologie Médicale, Centre Léonard De Vinci, Douai
J.E. LABERENNE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
G. LAFFINEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Calais
A. LAMBLIN, Chirurgie Générale, Polyclinique Riaumont, Liévin
P. LANNOY, Maladie De L'appareil, Bruay-La-Buissière
F. LASOU, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
J.F. LAURENT, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
F. LEDUC, Anapath, Lille
S. LEMAN, Chirurgie Générale, Polyclinique du Parc, Saint Saulve
N. LERICHE, Oncologie Médicale, C.H, Tourcoing
H. LEROI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Du Parc, Maubeuge
M. LEROY DOUCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
D. LESCUT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-M. LOEZ, Clinique Des 2 caps, Coquelles
P. LOEZ, Chirurgie Générale, Calais
E. LORIDAN, Chirurgie Générale, Saint Étienne au Mont
B. LUGEZ, Chirurgie Viscérale, Clinique Bon Secours, Arras
A. MANADIL, Chirurgie Générale, C.H., Hazebrouck
R. MARTI, Maladie De L'appareil, C.H, Calais
P. MARTIN, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MATHURIN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
C. MAUCOUR, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
V. MAUNOURY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
P. MEIGNE, Chirurgie Médicale, C.H, Douai
Z. MERAD-BOUDIA, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-sur-Mer
O. MERLIER, Chirurgie Viscérale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
N. MERZOUG, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Hirson
J-P. MICHAUX, Chirurgie Générale, Clinique Des Acacias, Cucq
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
L. MOREL, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Bruay-la-Buissière
P. MULLIEZ, Chirurgie Générale, Clinique Chirurgicale D'Hesdin, Marconne
D. NGARDOMTE, Chirurgie Digestive, C.H, Denain
B. NOTTEGHEM, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Roubaix

C. OUDAR, Chirurgie Digestive, Polyclinique Du Parc, Saint-Saulve
M. OUGHRIS, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
D. PASQUIER, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
A. PATOIR, Chirurgie, Clinique Anne D'Artois, Béthune
T. PAUPART, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
G. PAVY, Chirurgie Générale, Clinique Bon Secours, Arras
C. PLANE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Germont Et Gauthier, Beuvry
G. POYET, Chirurgie Viscérale, Polyclinique, Bois Bernard
F-R. PRUVOT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
G. QUARTIER, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
J.F. QUINTON, Gastro-Entérologie, Marly
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
F. RICHER, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, LILLE
J-D. RODRIGUEZ, Chirurgie Gastro-entérologie, Clinique Anne D'Artois, Béthune
O. ROMANO, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
D. ROUMILHAC, Chirurgie Viscérale, Hôpital Provo, Roubaix
J-M. ROUX, Maladie de l'appareil, Calais
A. SAUDEMONT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
D. SEGUY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
C-E. SKAF, Chirurgie Générale, C.H, Cambrai
M. SMITH, Radio-Diagnostic, G.H.I.C.L, Lomme
N. SZERZYNA, Chirurgie Digestive, Clinique des Hêtres, Le Cateau Cambrésis
P. TACCOEN, Chirurgie Générale, Polyclinique De La Louvière, Lille
J-E. TECHER, Chirurgie Viscérale, C.H, Calais
J-L. THELU, Gastro-Entérologie, Arras
J-J. THUROTTE, Chirurgie Générale, Clinique du Cambrésis, Cambrai
P. TIRY, Chirurgie Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
M. TISON, Chirurgie Générale, Clinique De La Villette, Dunkerque
H. TOURSEL, Chirurgie Viscérale, Clinique De La Lorraine, Calais
J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
S. TRUANT, Chirurgie Générale, C.H.R.U, Lille
E. VAILLANT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
C-E. VAN AGT, Chirurgie Générale, C.H, Dunkerque
P. VANDERMOLEN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.A.M, Rang-du-Fliers
L. VANSEYMORTIER, Chirurgie générale, C.O.L, Lille
F. VARLET, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. VERBECQ, Radio-Diagnostic, Lille
P. VERMEULEN, Oncologie Médicale, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille
M. VINCENDET, Gastro-entérologie, CMCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
P. WAGHEMACKER, Maladie De L'appareil, Polyclinique, Grande-Synthe
J-C. WEBER, Maladie De L'appareil, Clinique Chirurgicale D'Hesdin, Marconne
J-L. WILLOCQUET, Maladie De L'appareil Digestif, C.H, Denain
D. WOELFFLE, Chirurgie Générale, Clinique Teissier, Valenciennes
A. ZAHREDINE, Chirurgie Générale, C.H. Boulogne-Sur-Mer
A. ZELLWEGE, Gastro-Entérologie, Seclin

COLLEGE ANATOMOPATHOLOGIE

S. AUBERT, Anapath, C.H.R.U, Lille,
D. AUGUSTO, Anapath, Lille,
C. BARANZELLI-LEGHIE, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille,
M. BETHOUART, Anapath, Lille,
S. BISIAU-LECONTE, Anapath, C.H, Valenciennes,
T. BLEHAUT, Anapath, Douai,
M. BONNIERE, Anapath, Lille,
X. BONNIERE, Anapath, Valenciennes,
B. BOUCHIND'HOMME, Anapath, C.H.R.U, Lille
A. BRUNIAU, Anapath, Lille
M.P. BUISINE, Biologie-Anapath, Lille
D. BUOB, Anapath, C.H.R.U, Lille,
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille,
F. CARPENTIER, Anapath, Hôpital Provo, Roubaix,
M-C. COPIN, Anapath, C.H.R.U, Lille,
P. COPPE, Anapath, Dunkerque,
H. COTTEN, Anapath, Centre de Pathologie Liberté, Lille,
P. COURTIN, Anapath, Cabinet d'anatomie Pathologique, Tourcoing,
C. CREUSY-GUILBERT, Anapath, G.H.I.C.L, Lille,
C. DELATTRE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
C. DELERIVE, Anapath, Lille,
B. DELOBEL, Biologie, G.H.I.C.L, Lille,
J. DELPLACE, Anapath, Centre de Pathologie Liberté, Lille,
B. DEMOL, Anapath, Béthune,
L. DEVISME, Anapath, Lille,
M. DRIDBA, Anapath, Saint-Omer,
F. DUPONT-EVRARD, Anapath, Valenciennes,
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque,
M-O. FARINE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille,
C. FROMENTIN, Anapath, C.H, Lens,
F. GARCIA- PIMENTA, Anapath, Valenciennes,
D. GEORGES, Radio-Diagnostic, Dunkerque,
S. GONZALEZ, Anapath, C.H.R.U, Lille,
B. GOSSELIN, Anapath, C.H.R.U, Lille,
P. GOSSET, Anapath, G.H.I.C.L, Lille,
S. GUERLOT, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont,
P. GUILLOU, Anapath, Dunkerque,
F. LEDUC, Anapath, Lille,
C. LEFEBVRE-LEROY, Anapath, Lille,
X. LEROY, Anapath, C.H.R.U, Lille,
E. LETEURTRE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
K. LLINARES, Anapath, C.H, Valenciennes,
D. LOCQUET, Anapath, Douai,
T. MALARD, Anapath, Valenciennes,
E. MARTIN DE LASSALLE, Anapath, C.H.R.U, Lille,

C-A. MAURAGE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
M-E. MOLL, Anapath, Lille,
P-Y. PAQUET, Anapath, Lille,
S. PAPADOPOULOS, Anapath, G.H.I.C.L, LILLE
M. PARENT, Anapath, Douai,
M-L. PETIT, Anapath, Douai,
S. PETIT, Anapath, C.H, Lens et, C.H.R.U, Lille,
F. PRYFER, C.H.R.U, Lille,
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, Lille,
S. SALINGUE, Anapath, COL, Lille
M-D. TARTAR, Anapath, Douai,
J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
A. VERBERT-SCHERRER, Anapath, Hôpital Provo, Roubaix,
P. VERHULST-TOULEMONDE, Anapath, C.O.L, Lille,
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille,
A. WACRENIER-VANLEENE, Anapath, C.H.R.U, Lille,

COLLEGE IMAGERIE

C. AIOUAZ, C.H, Armentières
A. AMARA, Radiologie, C.H, Dunkerque
S. AMICO, Radiologie, Médecine Nucléaire, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. ANDRIS, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
D. ARTAUD, Radio-Diagnostic, Beuvry
F. AUQUIER, Radio-Diagnostic, Cambrai
F. BACHELLE, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
A. BAILLIEZ, Médecine Nucléaire, Lille
A. BEAUGUITTE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
E. BELGUEDJ, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
B. BENABDALLAH, Gynécologie, Arras
A. BERTAL, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. BESSON, Electro-Radiologie, Lille
D. BLANC, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière, Lille
F. BONNEL, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
M. BOUKHELIFA, Radio-Diagnostic, Clinique Du Parc, Croix
A. BOULINGUEZ, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentelières, Valenciennes
N. BOUMAAD, Pneumologie, C.H, Armentières
S. BOURY, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
J-P. BUISSART, Radio-Diagnostic, C.H, Seclin
M-J. CABANEL, C.H, Béthune
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie C.O.L, Lille
M. CALZADA-NOCAUDIE, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
P. CARPENTIER, Médecine Nucléaire, C.O.L, Lille
J-M. CATESSON, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai,
A. CATTEAU, Radio-Diagnostic, Saint-Pol-Sur-Mer
L. CEUGNART, Imagerie Médicale, C.O.L, Lille
P. CHASTANET, Radio-Diagnostic, C.H.R.U, Lille
C. CHAVERON, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
P. COCKENPOT, Radio-Diagnostic, Dunkerque
J-M. COLOMBANI, Radio-Diagnostic, Polyclinique, Bois-Bernard
P. CUINGNET, C.H, Valenciennes
J-F. CUSSAC, Radio-Diagnostic, Béthune
J-L. DEHAENE, Radio-Diagnostic, Lille
M. DELABRE, Radio-Diagnostic, Tourcoing
F. DELBOS, Radiologie, Lillers
O. DELEMAZURE, Radio-Diagnostic, Bruay-La-Buissière
M. DELEPLACE, Radiologie, Arras
J-C. DELESALLE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
X. DEQUIEDT, Radio-Diagnostic et imagerie médicale, Cambrai
F. DESCHILDRE, Radio-Diagnostic, Lille
L. DESCHILDRE-MASQUELIER, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
C. DESMETTRE, Radio-Diagnostic, Valenciennes
E. DEVOS, Saily-la-Boisson
F. DEVROEDE, Radio-Diagnostic, Wattlelos
B. DIEU, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer

P. DOBBELAERE, Radio-Diagnostic, C.H, Valenciennes
C. DOUMBIA, Chirurgie Orthopédique, C.H, Douai
M-T. DOUTRIAUX, Radio-Diagnostic, Condé-Sur-Escaut
J-P. DUFOUR, Radio-Diagnostic, Coudekerque Branche
F. DUMONT, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J-L. DUPONCHELLE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
D-J. DUQUENNE, Radio-Diagnostic, Wattignies
P. DURETZ, Radio-Diagnostic, Lille
O. ERNST, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
F. FABER, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
H. FOUCART, Radio-Diagnostic, Lens
L. GAILLANDRE, Radio-Diagnostic, Lille
H. GAUTHIER, Médecine Nucléaire, C.O.L, Lille
D. GEORGES, Radio-Diagnostic, Dunkerque,
M-F. GUAQUIERE, Radio-Diagnostic, Lambersart
S. GUERiot, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-C. GUILBEAU, Polyclinique, Bois-Bernard
F. HELLAL, C.H, Armentières
D. HERBEAU, Radio-Diagnostic, Lille
J-F. HERMANT, Radiologie, C.H, Dunkerque
C. HOSSEIN-FOUCHER, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
J-L. HOUSSIN, Radio-Diagnostic, Lille
D. HUGLO, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
C. IFFENECKER, Oncologie-Radiothérapie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J. JAUMAIN, Radio-Diagnostic, Lille
K. JAZMATTI, Radio-Diagnostic, Lens
M. JOMBART, C.H, Fourmies
E. KAMUS, Radio-Diagnostic, La Bassée
I. LAMBERT, Radio-Diagnostic, Centre Bourgogne, Lille
E. LE MAREC, Radio-Diagnostic, Clinique De La Victoire, Tourcoing
J-C. LE VAN AN, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. LECOUFFE, Médecine Nucléaire, Arras
H. LEGGHE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
B. LEMAIRE, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière, Lille
P. LEMAIRE, Radio-Diagnostic, Bully-Les-Mines
L. LEMAITRE, Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
B. LEMOINE, Radio-Diagnostic, C.H, Calais
J-M. LORPHELIN, Polyclinique, Bois Bernard
C. LUTUN THOMINE, Radio-Diagnostic, Villeneuve d'Ascq
E. MAHZYNSKI, Rhumatologie, Armentières
B. MAKKI, Médecine Nucléaire, C.H, Béthune
B. MANDOUZE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. MASSON, Radiologie, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
M. MEDJAHDI, Radio-Diagnostic, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-P. MERLIN, Radio-Diagnostic, Calais
N. MERLIN, Radio-Diagnostic, Calais
J-C. MEUNIER, Radio-Diagnostic, La Madeleine
P. MOIRIGNOT, Radio-Diagnostic, Valenciennes
Y. MOUCHON, Radio-Diagnostic, Bergues

D. PASQUIER, Oncologie-Radiothérapie, C.O.L, Lille,
L. PETYT Radio-Diagnostic, Béthune
H. PEZZETTA, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
O. PILVEN, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J-P. PRUVO, Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
J. QUATREBOEUFS, Electro-Radiologie, Maubeuge
P. RANDON, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
C. RENAN, Radio-Diagnostic, Lille
O. RENOUARD, Radio-Diagnostic, Lille
M. REZGUI, Médecine Nucléaire, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. RINGART, Radio-Diagnostic, Berck-Sur-Mer
R. SABOR, Radio-Diagnostic, C.H, Fourmies
J. SAINT-MICHEL, Radio-Diagnostic, Dunkerque
A. SALENGRO, Radiologie, Dunkerque
M. SMITH, Radio-Diagnostic, G.H.I.C.L, Lomme
L. SPELEERS, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
B. SPILLIAERT, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
C. SULMAN, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière Lille
B. SUTTER, Médecine Nucléaire, Institut Calot, Berck-Sur-Mer
A. SUZANNE, Radio-Diagnostic, C.H, Boulogne-Sur-Mer
M A. TAYEB, Radio-Diagnostic, C.H, Calais
J-M. TEINTENIER, Radio-Diagnostic, La Bassée
J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
J-P. URBAIN, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
M-A. VANDEPUTTE, Imagerie Médicale, Hénin-Beaumont
P. VERBECQ, Radio-Diagnostic, Centre Bourgogne, Lille
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille

COLLEGE ONCOLOGIE

A. ADENIS, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
P. ANDRIS, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer,
A. AULIARD, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
M-C. BARANZELLI-LEGHIE, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille
Y. BELKACEMI, C.O.L, Lille
S. BERGER, Oncologie Médicale, G.H.I.C.L, Lille
A. BERNOU, Radiothérapie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
A. BERTAL, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
J. BONNETERRE, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
N. BOUMAAD, Pneumologie, C.H, Armentières
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille
B. CASTELAIN, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
A. CATY, Oncologie, C.O.L, Lille
J-C. CHARDON, Radiothérapie, Centre Joliot Curie, Saint-Martin-Boulogne
A. CHEVALIER-PLACE, Gynécologie, C.O.L, Lille
L. CHOSSIERE, Oncologie Radiothérapie, Dunkerque
B. COCHE-DEQUEANT, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
E. DANSIN, Pneumologie Allergologie, C.O.L, Lille
F. DARLOY, Oncologie Radiothérapie, Clinique Radiologique Du Pont Saint Vaast, Douai
X. DE CORDOUE, Oncologie Radiothérapie, Centre Bourgogne, Lille
M. DEGARDIN, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
N. DELIGNY-BOULANGER, Oncologie Médicale, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
C. DESAUW, Médecine Interne, G.H.I.C.L, Lille
L. DESCHILDRE-MASQUELIER, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
E. DEVOS, Sailly-la-Boisson
C. DEWITTE, Médecine Générale, C.H de Sambre Avesnois, Maubeuge
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entéro-Hépatologie, C.O.L, Lille
C. DUFOUR-CUISSET, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque
M. FARES, Oncologie Radiothérapie, Centre Pierre Curie, Beuvry
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
M-L. FEUTRIE-VILLET, Médecine Interne, C.H, Armentières
M. FINCK, Oncologie Radiothérapie, Clinique Du Parc, Croix
M-R. FORTAINE, Anesthésie Réanimation, C.H.R.U., Boulogne-sur-Mer
L. GASNAULT, Oncologie Médicale, Centre Joliot-Curie, Saint-Martin-Boulogne
Y. GHEYSENS, Maladie De L'appareil Digestif, Arras
S. GUERiot, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
J. HERNANDEZ, Radiothérapie, Centre Joliot-Curie, Saint Martin Boulogne
F. HOHNADEL, Béthune
C. IFFENECKER, Oncologie Radiothérapie, Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
A. JOVENIAUX, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
A H. KOUTO, Oncologie Radiothérapie, Polyclinique De La Louvière, Lille

E. LARTIGAU, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
J-C LE VAN AN, Radio-diagnostic et Imagerie Médicale Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
N. LEFEBVRE, Anesthésie, Clinique Teissier, Valenciennes
N. LERICHE, Oncologie Médicale, C.H, Tourcoing
X. LIEM, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MAES-DOMBROWSKI, Oncologie Médicale, Centre Bourgogne, Lille
M. MAHIEU, Néphrologie, C.H, Hazebrouck
B. MANDOUZE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
Z. MERAD-BOUDIA, Radio Diagnostic, C.H, Boulogne Sur Mer
S. MERCIER, Pédiatrie, Marcq-en-Barœul
P. MEYER, Oncologie Radiothérapie, Centre Gray, Maubeuge
J.-F. MINNE, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
P. MITAL, Oncologie Radiothérapie, Centre Oncologie Radiothérapie, Arras
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
D. PASQUIER, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
N. PENEL, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
R. PEREIRA, Oncologie Radiothérapie, Clinique Du Parc, Croix
C. PILLET, Pédiatrie, Erquinghem Lys
O. PILVEN, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
B. PREVOST, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
P. RECLOUX, Médecine Interne, C.H, Fourmies
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, Lille
V. SERVENT, Gynécologie Médicale Cancérologie, C.O.L, Lille
M. TOKARSKI, Oncologie Radiothérapie, C.H, Lens
J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
L. UCLA ROUGEAULT, Oncologie Radiothérapie, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
A. VAN BOXSOM-DU CREST, Oncologie Médicale, C.H, Armentières
L. VANLEMMENS-CREUZE, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
E. VANLERENBERGHE, Gynécologie, C.O.L, Lille
F. VARLET, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-sur-Mer
P. VENNIN, Cancérologie, C.O.L, LILLE
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille
J-L. WILLOCQUET, Maladie de L'appareil Digestif, C.H, Denain
C. ZUSSY, Pharmacie, C.H, Arras

COLLEGE PHARMACIE (GROUPE DE RELECTURE)

F. BARRIER, Pharmacie, C.H, Dunkerque
H. BUISSART, Pharmacie, Croix
J-L. CAZIN, Pharmacie, C.O.L, Lille
D. DAUTEL, Pharmacie, C.H, Valenciennes
J. DEBLOCK, Pharmacie, C.H, Calais
C. DEBRUILLE, Pharmacie, C.H, Douai
L. DELEMER, Pharmacie, Polyclinique Du Bois, Lille
E. DESAINTFUSCIEN, Pharmacie, C.H, Armentières
P. GOSSELIN, Pharmacie, C.O.L, Lille
M-N. LEFEBVRE, Pharmacie, C.H.R.U, LILLE
C. MAILLY, Pharmacie, Polyclinique De Flandre, Coudekerque Branche
P. ODOU, Pharmacie, C.H, Dunkerque
C. SCHLEMMER, Pharmacie, C.H.R.U, Lille
J. SCOYEZ, Pharmacie, Polyclinique De La Louvière, Lille,
B. THIELEMANS, Pharmacie, C.H.R.U, Lille
J-M. TRIVIER, Pharmacie, Omédit Nord Pas De Calais, Lille
M. YILMAZ, Pharmacie, C.H.R.U, Lille