

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 8

Cancer des voies biliaires

Date de cette version :

11/07/2007

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



8. Cancer des voies biliaires

8.1. Introduction

8.1.1. 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 cherchés 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.

8.1.2. 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].

8.2. Explorations pré-thérapeutiques

8.2.1. La suspicion de cancer

8.2.1.1. 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 ictere.
- 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].

8.2.1.2. 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.

8.2.1.3. 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 tomодensitométrie (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.

Références (*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.

8.2.2. 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.

Références (*niveau de la recommandation : grade C*)

- 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 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.

8.2.3. 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 résécables 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 (cytospin, préparations en couche mince, brossages avant et après dilatation sténotique, biopsies endocanalaire, 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].

Références (*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 résécable) 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.

Alternatives

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

8.3. Critères de résécabilité et d'opérabilité

8.3.1. Bilan d'opérabilité

Références

- 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).

8.3.2. 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].

8.3.3. 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.

8.4. 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.

8.4.1. Patient opérable et tumeur résécable

8.4.1.1. 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].

8.4.1.2. 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].

8.4.1.3. 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 hépatico-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 contiguïté (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 musculuse (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.

8.4.1.4. 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 termes 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].

8.4.1.5. Traitement adjuvant

8.4.1.5.1. 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].

8.4.1.5.2. 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].

8.4.1.5.3. 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].

Références

- 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 thérapeutiques

Aucun.

8.4.1.6. 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].

Références

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*).

8.4.2. 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.

8.4.2.1. 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 cœliaque n'est pas démontrée au cours des cancers biliaires.

8.4.2.2. 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.

8.4.2.3. 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.

8.4.2.4. 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.

8.4.2.4.1. 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 résecables 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].

8.4.2.4.2. CT palliative

8.4.2.4.2.1. 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] ± épirubicine (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 termes de taux de RO (22 % vs 17 %). L'addition d'un sel de platine conférait un bénéfice en termes 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].

8.4.2.4.2.2. 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].

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 résecable 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 résecable 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 thérapeutiques

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 résecables : 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 :

- FFCD 9902 : essai randomisé de phase II-III (cancer non résecable 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.fnclcc.fr)
- BINGO (lancement prévu au premier semestre 2007) : essai randomisé multicentrique international de phase II (cancer non résecable ou métastatique) (PHRC) : GEMOX vs GEMOX + cetuximab (coordonnateur : Dr David Malka, Institut Gustave Roussy, Villejuif. Contact : malka@igr.fr).

8.5. Surveillance

8.5.1. Après traitement curatif

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

8.5.2. 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.

8.6. 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).

Références bibliographiques

1. Ducreux M, Maingon P, Phelip JM; Conseil Scientifique de la FFCO. 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, Jouglu 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;128:620-6.
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, Lillemo 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, Alftan 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. Preoperative 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, Cucchiario 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-term 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. Lillemoie 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, Ghezzo 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, Liebetruh 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, Wannenmacher 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 multicenter 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. Taieb 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.