Thésaurus National de Cancérologie Digestive©

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), de la Société Française de Pathologie (SFP), de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), du Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE), de Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont la Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et la Fédération de Radiologie Interventionnelle (FRI)).

Chapitre : 8
Cancer des voies biliaires

Date de cette version :

28/09/2026

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

Principaux changements de la mise à jour du 28/09/2026

Ajout de l'association Espoir Voies Biliaires
8.1.2. Epidémiologie : données françaises récentes ; sujets jeunes
8.3.5. Résécabilité : critères de risque de récidive élevé des cholangiocarcinomes intra-hépatiques
8.5.1.1.1. Résection : drainage biliaire préopératoire
8.5.1.3. Transplantation hépatique des cholangiocarcinomes péri-hilaires résécables : résultats de l'essai TRANSPHIL
8.5.1.4. Traitement néo-adjuvant : résultats des essais GAIN, DEBATE et ZSAB-neoGOLP
8.5.1.5. Traitement adjuvant : résultats de l'essai ACCORD
8.5.2.3. Radiothérapie et radiochimiothérapie palliatives : résultats des essais ABC-07 et POLCAGB
8.5.2.4. Traitements intra-artériels hépatiques : actualisation
8.5.2.5.1.1. Chimiothérapie de première ligne : ajout du pembrolizumab (résultats de l'essai KEYNOTE-966]
8.5.2.5.1.2. OPTION si contre-indication au CISGEM et fusion/réarrangement *FGFR2* : pémigatinib
8.5.2.5.2.2. Traitements ciblés : actualisation des indications et conditions d'accès (zanidatamab si immunohistochimie HER2 3+ ; immunothérapie si statu MSI/dMMR ; inhibiteurs IDH1, FGFR2, BRAF [+/- MEK], RAS, NTRK, RET)
ESSAIS CLINIQUES : ajout des essais PRODIGE 118-PEHRICCA, RIS-TH, PRODIGE S7 SIROCHO, PRODIGE 110 SEVILLA et PRODIGE 121 CROCOBIL

RESPONSABLE DU CHAPITRE :
David MALKA, Département d'Oncologie Médicale, Institut Montsouris, Paris.

GROUPE DE TRAVAIL :
Jean-Frédéric BLANC (Bordeaux), Emmanuel BOLESLAWSKI (Lille), Anne-Laure BRETAGNE-BIGNON (Caen), Marine CAMUS-DUBOC (Paris), Romain CORIAT (Paris), Gilles CREHANGE (Paris), Clarisse DROMAIN (Lausanne), Julien EDELINE (Rennes), Maximiliano GELLI (Villejuif), Elia GIGANTE (Reims), Boris GUIU (Montpellier), Samy HORN (Lyon), Valérie LAURENT-CROISE (Nancy), Astrid LIEVRE (Rennes), Sylvain MANFREDI (Dijon), Cindy NEUZILLET (Saint-Cloud), Valérie PARADIS (Clichy), Frédéric PRAT (Paris), Maxime RONOT (Clichy), Olivier ROSMORDUC (Villejuif), Gaël ROTH (Grenoble), Antonio SA CUNHA (Villejuif), Matthieu SARABI (Lyon), Olivier SOUBRANE (Paris), Anthony TURPIN (Lille).

RELECTURE :
Thomas APARICIO (Paris), Leonor BENHAIM (Paris), Olivier BOUCHE (Reims), Stéphane CATTAN (Lille), Laurence CHICHE-BENSADOUN (Bordeaux), Michel DUCREUX (Villejuif), Aurélien DUPRE (Lyon), Hélène ETIENNE (Albi), Alexandra HEURGUE (Reims), Florence HUGUET (Paris), Jean-Louis JOUVE (Dijon), Thierry LECOMTE (Tours), Christophe LOUVET (Paris), Nicolas MAGNE (Lyon), Pascale MARIANI (Paris), Benjamin MENAHEN (Caen), Laurent

MOSSER (Rodez), Guillaume PASSOT (Lyon), Christine SILVAIN (Poitiers), Bertrand SUC (Toulouse).

Comment citer ce chapitre : Roth GS, Verlingue L, Sarabi M, Blanc JF, Boleslawski E, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Camus-Duboc M, Coriat R, Créhange G, De Baere T, de la Fouchardière C, Dromain C, Edeline J, Gelli M, Guiu B, Horn S, Laurent Croise V, Lepage C, Lièvre A, Lopez A, Manfredi S, Meilleroux J, Neuzillet C, Paradis V, Prat F, Ronot M, Rosmorduc O, Cunha AS, Soubrane O, Turpin A, Louvet C, Bouché O, Malka D. Biliary tract cancers: French national clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, UNICANCER, GERCOR, SFCD, SFED, AFEF, SFRO, SFP, SFR, ACABi, ACHBPT). Eur J Cancer. 2024 May;202:114000. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114000. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38493667

Et mise à jour 2026 : Malka D, Blanc JF, Boleslawski E, Bretagne-Bignon AL, Camus-Duboc M, Coriat R, Crehange G, Dromain C, Edeline J, Gelli M, Gigante E, Guiu B, Horn S, Laurent-Croise V, Lièvre A, Manfredi S, Neuzillet C, Paradis V, Prat F, Ronot M, Rosmorduc O, Roth G, Sa Cunha A, Sarabi M, Soubrane O, Turpin A. « Cancer des voies biliaires ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Septembre 2026, en ligne [https://www.snfge.org/tncd].

TABLE DES MATIERES

8.1. INTRODUCTION 6
8.1.1. Définitions 6
8.1.2. Epidémiologie 6
8.2. CLASSIFICATIONS 9
8.3. EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES 11
8.3.1. Diagnostic de certitude 11
8.3.2. Imagerie 13
8.3.3. Diagnostic différentiel et marqueurs immunohistochimiques d'intérêt 14
8.3.4. Marqueurs tumoraux sériques 16
8.3.5. Résécabilité 16
8.3.6. Références et options 17
8.4. DÉPISTAGE ET FORMES FAMILIALES 19
8.5. TRAITEMENTS 19
8.5.1. Traitements à visée curative 19
8.5.1.1. Résection chirurgicale 19
8.5.1.1.1. Principes généraux 19
8.5.1.1.2. Cholangiocarcinomes intra-hépatiques 21
8.5.1.1.3. Cholangiocarcinomes péri-hilaires 21
8.5.1.1.4. Cholangiocarcinomes distaux 22
8.5.1.1.5. Cancers de la vésicule biliaire 22
8.5.1.1.5.1. Cancers Tis, T1a, T1b ou T2 découverts fortuitement sur la pièce de cholécystectomie 22
8.5.1.1.5.2. Cancers localement avancés > T2 23
8.5.1.2. Thermo-ablations percutanées 24
8.5.1.3. Transplantation hépatique 24
8.5.1.4. Traitement néo-adjuvant 25
8.5.1.5. Traitement adjuvant 26
8.5.2. Traitements palliatifs 28
8.5.2.1. Chirurgie palliative 28
8.5.2.2. Drainage biliaire palliatif 29
8.5.2.3. Radiothérapie et radiochimiothérapie palliatives 30
8.5.2.4. Traitements intra-artériels hépatiques 31
8.5.2.5. Traitements palliatifs systémiques 32
8.5.2.5.1. Première ligne 32

8.5.2.5.1.1. Chimiothérapie *32*
8.5.2.5.1.2. Traitements ciblés *34*
8.5.2.5.2. Deuxième ligne et au-delà *34*
8.5.2.5.2.1. Chimiothérapie *34*
8.5.2.5.2.2. Traitements ciblés *35*
8.6. INDICATIONS THERAPEUTIQUES 38
8.6.1. Résection chirurgicale & ablation 38
8.6.2. Transplantation hépatique 39
8.6.3. Traitement néo-adjuvant et adjuvant 40
8.6.4. Traitements palliatifs 41
8.6.4.1. Première ligne 41
8.6.4.2. En deuxième ligne et au-delà 43
8.7. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE 46
8.8. ANNEXE 1 : PROTOCOLES THERAPEUTIQUES 47
8.9. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 48

8.1. INTRODUCTION

Association de patients :

Espoir Voies Biliaires
28, Escalier de la Cure d'air, 54000 Nancy
https://www.cancer-voies-biliaires.fr/espoir-voies-biliaires/

8.1.1. Définitions

Les cancers biliaires sont un groupe de cancers rares caractérisés par une hétérogénéité épidémiologique, étiopathogénique, anatomique, clinique et moléculaire (Banales 2020). On distingue selon leur localisation sur l'arbre biliaire :

- Les cholangiocarcinomes, eux-mêmes subdivisés en trois sous-types :
  - Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (anciennement « périphériques »), développés aux dépens des voies biliaires intra-hépatiques de deuxième ordre. Ils représentent 10% à 20% des cas de cholangiocarcinome. Ils sont eux-mêmes subdivisés morphologiquement en cholangiocarcinomes intra-hépatiques à petits et à grands canaux. Les cholangiolocarcinomes, précédemment intégrés dans les tumeurs mixtes (hépatocholangiocarcinomes), sont maintenant classés dans ce sous-type ;
  - Les cholangiocarcinomes péri-hilaires (anciennement tumeurs de Klatskin), développés aux dépens des canaux (ou conduits selon la classification internationale) hépatiques commun, droit et/ou gauche. Ils représentent 50% à 60% des cas de cholangiocarcinome ;
  - Les cholangiocarcinomes distaux, développés sur le cholédoque en aval de l'insertion du canal cystique. Ils représentent 20% à 30% des cas de cholangiocarcinome. Les cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux sont souvent regroupés en cholangiocarcinomes extra-hépatiques, appellation actuellement déconseillée.
  - Les cholangiocarcinomes mixtes (hépatocholangiocarcinomes) sont classés à part.
- Les carcinomes de la vésicule biliaire ;
- Les carcinomes de l'ampoule de Vater (traités dans le chapitre 19 du TNCD (https://www.snfge.org/tncd/tumeurs-lampoule-vater).

8.1.2. Epidémiologie

L'incidence des cholangiocarcinomes dans les pays à revenu élevé est estimée entre 0,35 et 2/100 000 habitants/an (Banales 2020, Banales 2026, Rumgay 2022). Les incidences les plus élevées sont observées en Asie du Sud-Est, notamment en Thaïlande, du fait d'infestations endémiques par les distomatoses biliaires (douves) (GLOBOCAN 2022).

Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques représentent 15 % des cancers primitifs du foie, au deuxième rang après les carcinomes hépatocellulaires (Rumgay 2022, Banales 2020, Banales 2026). Cette proportion est plus importante chez les femmes, notamment en Europe du Nord (59 %) et de l'Ouest (40 %) (Rumgay 2022). L'incidence en France était de 1,6 cas pour 100 000 personnes-années en 2018 (hommes : 2,2 ; femmes : 1,1) (Rumgay 2022). La plupart des études rapportent une augmentation de l'incidence des cholangiocarcinomes intra-hépatiques et une stabilité de celle des cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux (Akkus 2025, Banales 2020, Tataru 2024, Khan 2019, Vithayathil 2022, Izquierdo-Sanchez 2022, Javle 2022, Jensen 2025). Cette augmentation est en partie expliquée par : a) une meilleure caractérisation anatomopathologique et moléculaire des tumeurs primitives du foie conduisant à une diminution des cancers de primitif inconnu (Banales 2020) ; b) la diminution des diagnostics à tort de carcinome hépatocellulaire, du fait d'une réalisation plus systématique de la biopsie hépatique, qui est recommandée même en cas de caractéristiques radiologiques typiques de carcinome hépatocellulaire (Blanc 2021, Brusset 2024) ; c) l'application progressive dans les différents pays (2021 pour la France) de la nouvelle classification internationale des maladies (CIM-11), qui comporte désormais un codage spécifique des cholangiocarcinomes intra-hépatiques, péri-hilaires et distaux (ICD, WHO 2019) ; d) l'augmentation de certains facteurs de risque, comme notamment les hépatopathies dysmétaboliques (Li 2016).

L'incidence des cancers de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques dans le monde était de 2,1 chez l'homme et de 2,4 chez la femme pour 100 000 personnes-années en 2018. Les zones à forte incidence étaient en Amérique du Sud et en Asie. En France, en 2018, l'incidence était de 2,1 chez l'homme (progression de 1,1 % durant la période 1990-2018) et 1,4 chez la femme (diminution de 1,2 %), conduisant à une inversion du sexe-ratio au cours du temps, passant de 0,8 à 1,5 ; le nombre de nouveaux cas annuels était estimé à 2965 en 2018 (Defossez 2019). L'âge médian au diagnostic est de 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme, avec une forte progression des taux d'incidence à partir de l'âge de 50 ans dans les deux sexes, mais plus marquée chez les hommes. Le risque d'être atteint de ce cancer entre 0 et 74 ans varie peu chez l'homme (de 0,2 % à 0,3 %) comme chez la femme (de 0,3 % à 0,2 %) selon la cohorte de naissance.

L'inflammation chronique hépatique ou biliaire et la stase biliaire sont considérées comme les facteurs de risque principaux de développement des cancers biliaires (Banales 2020, Clements 2020). Elles sous-tendent les principaux facteurs de risque de cancer biliaire :

- En zones d'endémie (Thaïlande, Corée, Vietnam, Chine, Taiwan), les parasitoses biliaires (distomatoses à *Opisthorchis viverrini* ou *Clonorchis sinensis*) (Banales 2020, Banales 2026) ;
- La lithiase biliaire (hépatique, cholédocienne ou vésiculaire). Si 70 % à 90 % des patients atteints de cancer de la vésicule biliaire ont des antécédents de lithiase biliaire, seuls 0,5 % à 3 % des individus porteurs de calculs développeront un cancer de la vésicule biliaire (Hsing 2007). L'impact de la diffusion de la cholécystectomie par laparoscopie sur la diminution d'incidence du cancer de la vésicule biliaire, notamment chez les femmes, est discuté (Castro 2013, Kilander 2018) ;

- La cholangite sclérosante primitive (Lewis 2007, Chascsa 2019, Said 2008) ;
- Les anomalies structurelles ou acquises de l'arbre biliaire : anomalies de la jonction bilio-pancréatique, kystes du cholédoque (Kamisawa 2017), maladie de Caroli, papillomatose biliaire et complexes de Von Meyenbourg, drainage biliaire chirurgical ;
- Les infections chroniques à *Salmonella typhi* ou *Helicobacter bilis* (Koshiol 2016) ;
- Les hépatopathies dysmétaboliques (MASLD) (Li 2016) ;
- Les infections hépatitiques virales (VHB, VHC) ;
- Globalement, la fibrose, l'inflammation hépatique et surtout la cirrhose (Palmer 2012, Rizvi 2013, Clements 2020) ;
- Les rôles du tabac et de l'alcool ont été évoqués (Banales 2020, GLOBOCAN 2022).

Les facteurs de risques principaux en Europe sont la cholangite sclérosante primitive et la cirrhose (Rimassa 2025). Toutefois, la plupart des patients atteints de cholangiocarcinome ne présentent aucun facteur de risque identifiable.

Quelques études et une méta-analyse (Xiong 2018) suggèrent un effet protecteur de l'aspirine à faible dose, non confirmé dans une étude de population Suédoise (Marcano-Bonilla 2022), et un effet protecteur des statines, confirmé dans deux études cas-témoins (Peng 2015, Liu 2019).

Les données épidémiologiques françaises disponibles font état pour les cancers de la vésicule et des voies biliaires d'une survie nette standardisée de 53 % à 1 an et 22 % à 5 ans ; on ne dispose pas de données spécifiques pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (Bouvier 2021). Les données de PMSI portant sur 3650 cas de cholangiocarcinome intra-hépatique diagnostiqués en France en 2014 et 2015 montrent que 65 % des patients n'ont pu avoir accès qu'à des soins de support et que 25 % des patients sont décédés lors de leur première hospitalisation (Neuzillet 2022). Ces données ont été actualisées pour la période 2017-2021 (Delaye 2025). Dans une étude similaire portant sur près de 20000 patients atteints de tout type de cancer biliaire, 39 % des patients avaient une trajectoire de soins palliatifs, et seulement 22 % une trajectoire de soins à visée curative (Tzedakis 2024). Même si le diagnostic des cancers biliaires est souvent trop tardif, la question d'une prise en charge initiale sous-optimale se pose et doit amener à réfléchir au parcours de soins des patients. L'accès rapide et précoce à des équipes multidisciplinaires ayant une expertise dans les tumeurs hépatobiliaires est ainsi fondamental.

Les cholangiocarcinomes du sujet jeune représentent une fraction minoritaire mais croissante des cancers biliaires, s'inscrivant dans la dynamique d'augmentation d'incidence des cancers digestifs (Ben-Aharon 2023). Le seuil d'âge définissant cette population n'est pas consensuel (entre 40 et 50 ans). Les séries dédiées suggèrent des patients plus souvent non caucasiens, une prédominance des cholangiocarcinomes intra-hépatiques et un diagnostic à un stade plus avancé, reflet d'un retard diagnostique et de l'absence de dépistage ciblé (Lebaud 2024). Sur le plan pronostique, les cohortes internationales de cholangiocarcinomes du sujet jeune indiquent une survie globale comparable, voire légèrement inférieure, et ce malgré des traitements spécifiques plus intensifs par rapport aux cholangiocarcinomes des sujets plus âgés (Akkus 2025). Les analyses moléculaires mettent en évidence des profils enrichis en

altérations actionnables, possiblement une fréquence supérieure des fusions *FGFR2*, ainsi que des signatures transcriptomiques distinctes (Lebaud 2024, Akkus 2025). Le diagnostic de cholangiocarcinome chez un sujet jeune justifie une consultation d'oncogénétique, bien que le plus souvent, aucune cause familiale ne soit identifiée (Ben-Aharon 2023).

8.2. CLASSIFICATIONS

Les cancers biliaires doivent être classés selon la classification TNM-AJCC-UICC (Amin 2017) (tableaux 1a et 1b) en fonction de leur localisation.

D'autres classifications sont parfois utilisées pour l'évaluation de la résécabilité des cholangiocarcinomes péri-hilaires. La classification de Bismuth-Corlette est la classification préopératoire historiquement utilisée (Bismuth 1975) (Figure 1). Elle est basée uniquement sur le niveau proximal d'extension endobiliaire de la tumeur. Elle sous-estime l'extension tumorale chez un tiers des patients. Elle ne prend pas en compte l'atteinte vasculaire éventuellement associée. D'autres classifications plus exhaustives ont été proposées mais leur application en routine est limitée par leur complexité (Jarnagin 2001, Deoliveira 2011). Plus récemment, la classification XY, plus pragmatique, a été proposée par l'équipe de Rennes (Boudjema 2013) (Figure 1). Le type X fait référence aux cancers envahissant les segments B2-B3, étendus et rarement résécables (hépatectomie gauche plus ou moins élargie). Le type Y fait référence aux cancers péri-hilaires épargnant la convergence des voies biliaires du lobe gauche (segments 2 et 3, B2-B3), et qui sont toujours résécables (lobectomie droite).

Tableau 1a. Classification TNM-UICC-AJCC (8e éd. 2017).

		Cholangiocarcinomes			Cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)
		intra-hépatiques	péri-hilaires	Distaux	
T	**TX**	Non évaluable			
	T0	Pas de tumeur primitive			
	Tis	CIS (intra-canalaire)	CIS/DHG		CIS
	T1	Unique (grand axe ≤ 5 cm : T1a ; > 5 cm : T1b) sans invasion vasculaire	Envahit paroi biliaire (□ muscle ou tissu fibreux)	Envahit paroi biliaire (< 5 mm en profondeur)	Envahit paroi biliaire (□ lamina propria (T1a) ou musculeuse (T1b))
	T2	Unique + invasion vasculaire intra-hépatique ou multiples (± invasion vasculaire)	Dépasse paroi biliaire (□ tissu adipeux (T2a) ou foie adjacent (T2b))	Envahit paroi biliaire (> 5 mm et < 12 mm en profondeur)	Envahit tissus périmusculaires sans extension à la séreuse (face péritonéale) (T2a) ou au foie (face hépatique) (T2b)
	T3	Perfore le péritoine viscéral	Atteinte unilatérale BP ou AH	Envahit paroi biliaire (> 12 mm en profondeur)	Perfore péritoine viscéral et/ou envahit foie et/ou organe/ structure extra-hépatique* par contiguïté
	T4	Envahit les structures extra-hépatiques par contiguïté hépatique	Atteinte TP, BP bilatérale, AH commune ou CBS bilatérale ou CBS unilatérale + VP ou AH controlatérale	Atteinte TC, AMS et/ou AH commune	Atteint TP, AH commune ou > 2 organes / structures extra-hépatiques (par contiguïté)
N	**NX**	Non évaluable			
	N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale			
	N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales		
	N2	-	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales		
M	**M0**	Pas de métastase à distance			
	M1	Métastase(s) à distance			

***** estomac, duodénum, côlon, pancréas, omentum, voies biliaires extra-hépatiques.
AH : artère hépatique. AMS : artère mésentérique supérieure. BP : branche porte. CBS : canaux biliaires secondaires. CIS : carcinome in situ. DHG : dysplasie de haut grade. TC : tronc cœliaque. TP : tronc porte.

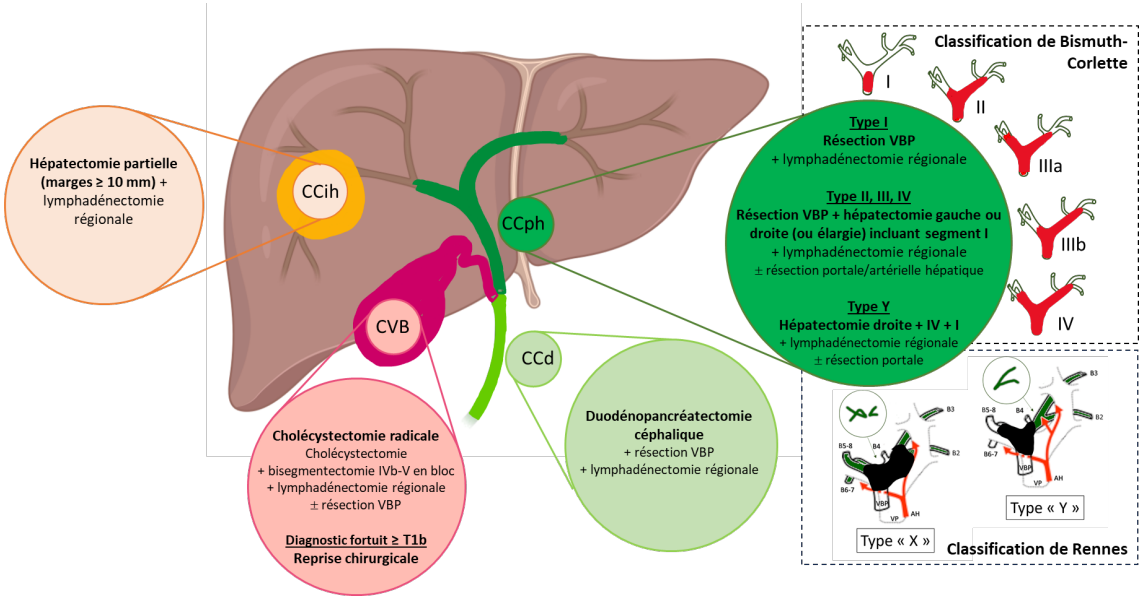
Tableau 1b. Stades pronostiques de l'AJCC.

Stades	Cholangiocarcinomes						Cancers de la vésicule biliaire (cystique inclus)	
	intra-hépatiques		péri-hilaires		Distaux			
0	-		TisN0M0					
I	**IA**	T1aN0M0	T1N0M0				**IA**	T1aN0M0
	IB	T1bN0M0					**IB**	T1bN0M0
II	T2N0M0		T2a-bN0M0		**IIA**	T2N0M0 T1N1M0	**IIA**	T2aN0M0
					IIB	T2N1M0 T3N0-N1M0	**IIB**	T2bN0M0
III	**IIIA**	T3N0M0	**IIIA**	T3N0M0	**IIIA**	T1-3N2M0	**IIIA**	T3N0M0
	IIIB	T4N0M0 N1M0*	**IIIB**	T4N0M0	**IIIB**	T4M0**	**IIIB**	T1-3N1M0
			IIIC	N1M0*				
IV	M1***		**IVA**	N2M0*	M1***		**IVA**	T4N0-N1M0
			IVB	M1***			**IVB**	N2M0* M1***

* Tout T. ** Tout N. *** Tout T, tout N.

Figure 1. Classifications anatomiques et techniques chirurgicales selon le sous-type anatomique.

CCd : cholangiocarcinome distal. CCih : cholangiocarcinome intra-hépatique. CCph : cholangiocarcinome péri-hilaire. CVB : carcinome de la vésicule biliaire. VBP : voie biliaire principale.



8.3. EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

8.3.1. Diagnostic de certitude

Une confirmation cyto-histologique est indispensable avant traitement palliatif (tumeur non résécable) ou néo-adjuvant. Elle demeure hautement recommandable avant chirurgie, notamment en cas de doute diagnostique à l'imagerie et en cas de maladie chronique du foie (cirrhose) sous-jacente, 10 % à 20 % des résections hépatiques « carcinologiques » étant réalisées à tort pour des lésions non cancéreuses (Erdogan 2008, Senthil Kumar 2012).

Il est important de disposer de suffisamment de matériel à la fois pour les analyses histologiques à visée de diagnostic positif et pour les analyses moléculaires théranostiques (voir chapitre « traitements ciblés »). Dans cette dernière optique, la congélation d'échantillons est recommandée. Une biopsie en foie non tumoral doit toujours s'envisager, notamment (mais non exclusivement) en cas de suspicion d'hépatopathie chronique sous-jacente.

Pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, la confirmation histologique est le plus souvent obtenue par une biopsie hépatique transpariétale.

Pour les cholangiocarcinomes péri-hilaires ou distaux, la preuve cytologique ou histologique est souvent difficile à obtenir en raison du stroma dense et fibreux et de la faible cellularité des formes infiltrantes, très majoritaires. En l'absence d'indication de drainage, l'examen de référence est l'échoendoscopie car elle permet une exploration et la réalisation de prélèvements du site tumoral primitif et des adénopathies. En cas d'indication de drainage, la CPRE est réalisée avec prélèvements endobiliaires. Cette dernière peut être couplée à l'échoendoscopie pour maximiser les chances d'obtenir un diagnostic histologique. Les différentes techniques de prélèvements et d'exploration endoscopique sont détaillées ci-après.

L'**échoendoscopie** avec cytoponction est utile pour les lésions biliaires distales mais aussi proximales (Weilert 2014, Moura 2018). Les résultats dans cette indication en font une des procédures de choix avec une sensibilité dépassant les 70% dans la plupart des études (Téllez-Ávila 2014, Lee 2004, Wu 2011). C'est la technique de choix de première intention en l'absence d'indication à un drainage biliaire. Ses performances sont cependant limitées par l'absence fréquente de cible ponctionnable et/ou par la localisation péri-hilaire inconstamment accessible. Dans les centres ayant un accès facile à l'échoendoscopie avec ponction, celle-ci est couplée à la CPRE dans le même temps anesthésique permettant une amélioration des performances diagnostiques de la CPRE avec prélèvements endobiliaires. Les performances de l'échoendoscopie sont supérieures en cas d'adénopathies ponctionnables ou d'une masse à développement exobiliaire. Elle permet également la ponction de métastases du foie gauche de petite taille non visibles sur les examens en coupe traditionnels (Weilert 2014).

La **cholangiographie directe** (percutanée trans-hépatique ou rétrograde endoscopique) doit être réservée à des fins thérapeutiques. Brossage et biopsies par voie trans-papillaire lors d'une CPRE sont recommandés en cas de suspicion de cholangiocarcinome péri-hilaire en particulier lorsqu'il existe une indication de drainage biliaire (Navaneethan 2015). Leur sensibilité respective est faible, oscillant entre 30 et 50 % selon les études avec par contre une excellente spécificité avoisinant les 100 % (Burnett 2013, Navaneethan 2015b, Mehmood 2016, Kobayashi 2019, Weber 2009). La combinaison des deux méthodes lors d'un cathétérisme rétrograde peut améliorer la sensibilité à plus de 60 % selon certaines études. Dans une méta-analyse récente (regroupant 32 articles publiés entre janvier 1995 et août 2020 (1123 patients atteints de cholangiocarcinome), la sensibilité diagnostique était de 56 % [IC95% 48,8-63,1] pour le brossage, significativement inférieure à celle de la biopsie trans-papillaire (67 % [60,2-73,5]), de la combinaison brossage-biopsie (71 % [64,1-76,8]) et de l'échoendoscopie avec ponction (74 % [64,7-81,5]) – sans différence significative entre ces trois modalités – (Yoon 2022). Les effets indésirables étaient comparables entre les groupes.

La **cholangioscopie** permet une visualisation directe de l'épithélium biliaire et des biopsies ciblées. La modalité qui fait désormais référence consiste à utiliser un cholangioscope à usage unique mono-opérateur au cours d'une CPRE. La cholangioscopie permet le diagnostic des sténoses biliaires dites indéterminées (absence de diagnostic après bilan complet y compris un brossage cytologique) dans environ deux tiers des cas et en modifie la prise en charge, comme l'ont

montré une étude prospective multicentrique (Prat 2019) et une étude rétrospective internationale (Tyberg 2019). La cholangioscopie peut en particulier écarter une suspicion de cholangiocarcinome, évitant une chirurgie inutile (15 à 20% des sténoses péri-hilaires avant 2010 [Senthil-Kumar 2012]). Sa place en situation préopératoire n'est pas encore consensuelle, mais elle est le plus souvent proposée après une ou plusieurs CPRE avec brossages/biopsies négatifs. Dans un essai randomisé de faible effectif, la sensibilité des biopsies guidées par cholangioscopie en première intention était significativement plus élevée que celle du brossage guidé par CPRE (68,2 % vs 21,4 %, p< 0,01) (Gerges 2020). La spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la survenue d'évènements indésirables ne présentaient aucune différence significative.

Les **autres techniques d'imagerie** (échographie de contraste, mini-sonde d'endosonographie, endomicroscopie confocale…) sont insuffisamment validées et/ou peu accessibles (centres experts). Elles ne devraient être employées que dans le cadre d'essais cliniques.

8.3.2. Imagerie

L'imagerie est essentielle au diagnostic positif et différentiel (diagnostic cyto/histologique parfois difficile), au bilan d'extension et à la planification du traitement (Joo 2018), à l'exception des cancers de la vésicule biliaire n'atteignant pas la séreuse. Elle doit déterminer le niveau et le mécanisme de l'obstruction des voies biliaires, l'envahissement hépatique, vasculaire, ganglionnaire et métastatique. Les examens d'imagerie doivent être réalisés avant mise en place de prothèse biliaire.

Le **scanner multiphasique thoraco-abdomino-pelvien** (phase artérielle, portale et tardive) est la méthode d'imagerie standard pour le bilan d'extension locale, ganglionnaire et métastatique (Ruys 2012, Vilgrain 2008). Sa précision diagnostique est meilleure pour les formes nodulaires par rapport aux formes infiltrantes péri-ductales. Elle est de 70 % pour le cholangiocarcinome intra-hépatique, avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 80%. La précision diagnostique du scanner pour la résécabilité des cholangioc arcinomes péri-hilaires est estimée entre 60 % et 87,5 % avec une valeur prédictive négative comprise entre 85 % et 100 %. Le scanner reste l'examen de référence pour déterminer l'atteinte vasculaire (tronc cœliaque, artère hépatique commune et propre, artère mésentérique supérieure, tronc porte). Les techniques récentes (reconstructions itératives, scanner double énergie, scanner à comptage photonique), bien que prometteuses et de plus en plus répandues, n'ont pas encore d'impact clinique validé, en particulier sur la décision thérapeutique ou la prédiction de résécabilité des cancers des voies biliaires (Wang 2023, Foti 2024, Tsurusaki 2021, Cao 2025).

L'**IRM hépatique avec injection dynamique de chélates de gadolinium** augmente la spécificité pour le diagnostic positif de cholangiocarcinome intra-hépatique (Saleh 2020). Les agents extracellulaires sont préférables lors de la phase initiale diagnostique. En revanche, en cas de projet de résection à visée curative, une injection d'agents hépato-spécifiques et la réalisation de séquences

de diffusion sont recommandées pour améliorer le bilan d'extension locale, notamment la recherche de lésions intra-hépatiques satellites ou métastatiques (Kim 2021). Pour les cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux, il faut y associer une **cholangio-IRM** (Vilgrain 2008). La cholangio-IRM réalisée avant mise en place de prothèse biliaire permet une meilleure précision de l'extension biliaire que le scanner (Romagnuolo 2003) et améliore la recherche de métastases hépatiques. Sa sensibilité de détection est de 95 % (Romagnuolo 2003). Elle permet d'évaluer l'extension aux conduits biliaires avec une fiabilité de 90 %, mais peut toutefois sous-estimer l'extension longitudinale des tumeurs péri-hilaires (Lopera 2001, Park 2008).

La place de la **tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG)** reste à définir. Elle a une sensibilité et une spécificité d'environ 80-90 % pour le diagnostic de cancer vésiculaire ou de cholangiocarcinome nodulaire ≥ 1 cm. Sa sensibilité est moins bonne (< 20 % dans certaines études) en cas de cholangiocarcinome infiltrant. Sa spécificité est moindre en cas de cholangite sclérosante primitive, de prothèse biliaire ou de maladie granulomateuse (Kluge 2001). Les méta-analyses montrent une sensibilité de la TEP-FDG pour le diagnostic des métastases ganglionnaires de 13 % à 64 % et une spécificité de 91 % à 97 % (Hu 2018, Lamarca 2019, Huang 2020). Elle permet surtout de diagnostiquer des métastases à distance (sensibilité 56 %, spécificité 95 %) (Huang 2020), mais sa valeur ajoutée par rapport à l'imagerie conventionnelle en cas de cancer biliaire est mal évaluée. Elle peut être intéressante dans les carcinomes de primitif inconnu. Elle ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique.

8.3.3. Diagnostic différentiel et marqueurs immuno-histochimiques d'intérêt

Les principaux diagnostics différentiels des cholangiocarcinomes intra-hépatiques sont les métastases d'un adénocarcinome d'autre origine, le carcinome hépatocellulaire et l'hépatocholangiocarcinome (Figure 2). L'immunohistochimie tumorale peut aider, sous forme d'un panel de première intention comprenant cytokératine [CK]7, CK20, CDX2/SATB2 (origine gastro-intestinale), TTF1 (origine pulmonaire), et chez une femme GATA3 (origine mammaire), les cholangiocarcinomes étant classiquement CK7+, CK20+/- (et CDX2/SATB2-, TTF1-, GATA3-). Toutefois, la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs de première intention restent imparfaites. L'intérêt diagnostique de la CK19, classiquement positive dans les cholangiocarcinomes, n'est pas démontré. Dans les situations complexes, il peut être prudent de compléter le panel de base avec d'autres marqueurs plus spécifiques mais parfois moins sensibles (poumon : napsine A ; sein : *gross cystic disease fluid protein 15* [GCDFP15], mammaglobine et récepteurs aux œstrogènes ; pancréas : MUC5AC, annexines A1 et A10, CK17, SMAD), tout en veillant à préserver l'échantillon tissulaire afin de permettre la réalisation d'une immunohistochimie HER2 et MMR et d'une analyse moléculaire ultérieure à visée théranostique.

Les métastases d'adénocarcinome colique sont en règle aisément identifiables sur la morphologie standard et sur leur immunophénotype, majoritairement CK7-

CK20+ CDX2+ et SATB2+, plus spécifique d'une origine colorectale que CDX2, parfois exprimé dans les cancers gastriques ou pancréatiques. L'expression de SATB2 est rare dans le cholangiocarcinome et serait restreinte aux cholangiocarcinomes extra-hépatiques (De Michele 2021). En revanche, le diagnostic différentiel avec des métastases d'origine pancréatique, gastrique ou biliaire extra-hépatique peut être difficile, nécessitant la conjonction de plusieurs marqueurs immunohistochimiques. D'autres examens morphologiques peuvent être utiles en cas de doute diagnostique (TDM thoracique, mammographie, TEP, endoscopies digestives…), orientés par l'immunohistochimie.

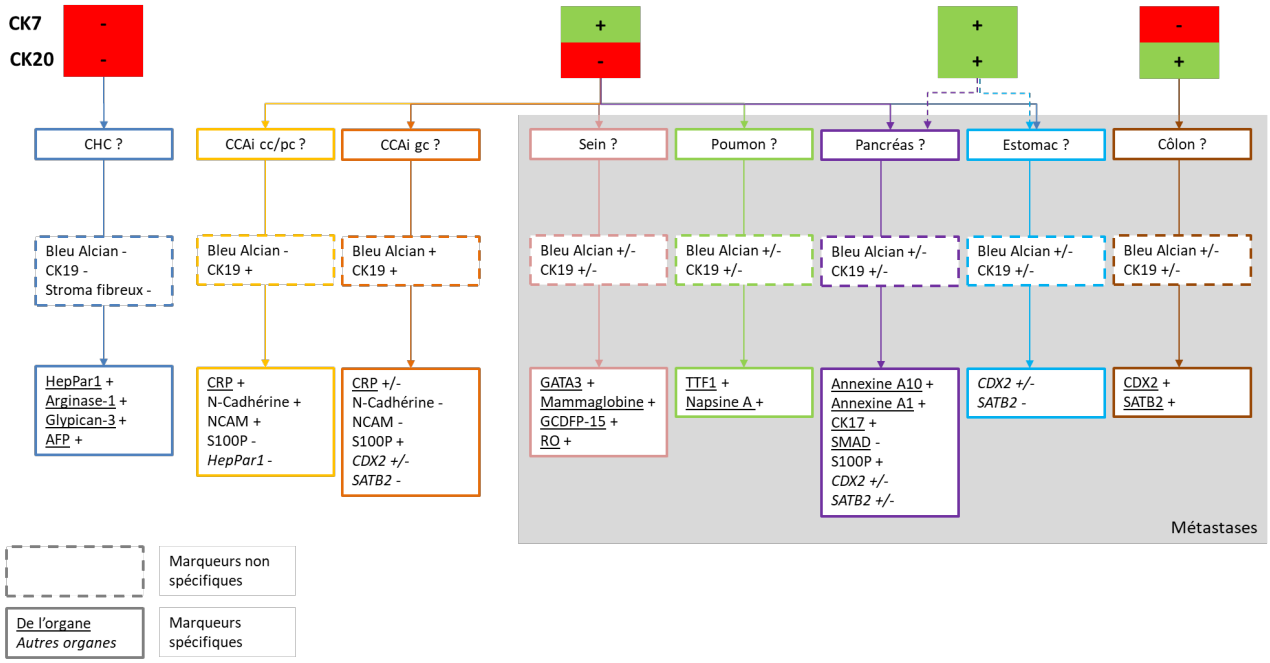
Jusqu'à un tiers des carcinomes de primitif inconnu avec atteinte hépatique correspondent en fait à des cholangiocarcinomes intra-hépatiques méconnus (Conway 2022). Les données anatomopathologiques, la relecture de l'imagerie par un spécialiste hépatobiliaire à la recherche de signes évocateurs (lésion hépatique dominante, rétraction capsulaire hépatique…) et le profilage moléculaire tumoral à la recherche d'altérations génétiques caractéristiques des cholangiocarcinomes intra-hépatiques (cf. infra) peuvent aider à redresser le diagnostic.

Parmi les nouveaux marqueurs immunohistochimiques, la protéine réactive C (CRP), déjà utile en pathologie hépatique pour le diagnostic des adénomes hépatocellulaires inflammatoires, apparaît comme prometteuse pour différencier les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (notamment de type « petits canaux ») des métastases hépatiques d'adénocarcinome pancréatique et gastrique. Ses performances sont meilleures que celles de la N-cadhérine avec une sensibilité et une spécificité de 93,3 % et 88,2 % (sur pièce opératoire toutefois) versus 80,0 % et 88,2 % pour la N-cadhérine (Yeh 2017).

Les diagnostics différentiels des cholangiocarcinomes extra-hépatiques sont nombreux (Senthil-Kumar 2012). Les lésions bénignes sont dominées par les cholangites chroniques (cholangite sclérosante primitive et cholangite à IgG4, suivies de causes (lithiasiques, infectieuses, vasculaires, iatrogènes, toxiques, néoplasies bénignes, etc) beaucoup plus rares. Parmi les causes malignes, les métastases péri-hilaires et la carcinose du pédicule hépatique (par exemple extension d'un adénocarcinome pancréatique corporéo-caudal) peuvent mimer un cholangiocarcinome de même topographie.

Figure 2. Adénocarcinome sur biopsie hépatique : principaux diagnostics différentiels.

Le panel de première intention comprend cytokératine [CK]7, CK20, CDX2/SATB2 (origine gastro-intestinale), TTF1 (origine pulmonaire), et chez une femme GATA3 (origine mammaire). Les cholangiocarcinomes sont classiquement CK7+, CK20+/-, CDX2/SATB2-, TTF1-, GATA3-. Des profils inhabituels sont possibles, en particulier sur biopsie.
AFP : alpha-foetoprotéine. CCAi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire. CK : cytokératine. CRP : protéine réactive C. gc : grands canaux. GCDFP15 : *gross cystic disease fluid protein* 15. GLY-3 : glypican-3. pc : petits canaux. RO : récepteurs aux œstrogènes.



8.3.4. Marqueurs tumoraux sériques

Aucun n'est spécifique des cancers biliaires. Le carbohydrate antigène (CA) 19.9 a une sensibilité et une spécificité d'environ 80 % (étudiées surtout en cas de cholangite sclérosante primitive) (Levy 2005). L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le CA 125 sont moins sensibles (30-50 %) et pas plus spécifiques (Ramage 1995). Tous trois peuvent être élevés au cours des obstructions biliaires bénignes. Une élévation persistante après drainage biliaire efficace est évocatrice de cancer.

8.3.5. Résécabilité

Elle doit être évaluée par une équipe médico-chirurgicale expérimentée, chez tout patient jugé opérable, avant opacification ou drainage biliaire.

Une volumétrie hépatique TDM doit être effectuée avant hépatectomie majeure.

La résécabilité est aussi conditionnée par la présence ou non d'une cirrhose sous-jacente.

La résécabilité ne peut souvent être affirmée (ou infirmée) définitivement qu'au cours de l'exploration chirurgicale. L'évaluation initiale en laparoscopie peut parfois permettre d'éviter un programme de préparation préopératoire lourd dans des situations à risque de non-résécabilité (suspicion de métastases péritonéales ou de métastases controlatérales). Sa rentabilité augmente avec l'extension tumorale (Weber 2002).

Devant le haut risque de récidive avec une survie globale de seulement 23 % à 5 ans dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, le concept de maladie résécable à haut risque de récidive a émergé et peut influencer la stratégie thérapeutique. Les critères de haut risque de récidive lors de l'évaluation pré-thérapeutique sont :

- Taille tumorale > 5 cm,
- Nodules hépatiques multiples,
- Risque élevé de marge de résection envahie R1 (ou de marge R0 étroite, notamment < 5 mm, de pronostic proche ; une marge ≥ 10 mm est recherchée, quand cela est possible sans compromettre le volume de foie restant),
- Envahissement macrovasculaire portal, veineux hépatique et/ou cave,
- Extension ganglionnaire hilaire hépatique (une extension ganglionnaire à distance étant un critère de non-résécabilité),
- Élévation importante du CA19.9 préopératoire (et persistant après drainage biliaire efficace) (les seuils de 150 à 200 U/mL ont été utilisés selon les séries, tandis qu'un simple dépassement de la limite supérieure de la normale est moins discriminant),

Chacun de ces éléments constitue un facteur pronostique défavorable majeur, sans constituer à lui seul une contre-indication à la résection.
L'envahissement ganglionnaire reste le paramètre le plus fortement associé au risque de récidive (Doussot 2016, Izquierdo-Sanchez 2022). La prise en charge des patients présentant au moins un de ces critères doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire avant toute chirurgie pour aborder la question d'un traitement préopératoire (cf. chapitre 8.5.1.1).

8.3.6. Références et options

Examens pré-thérapeutiques : voir Tableau 2.

<u>Cholangiocarcinomes péri-hilaires ou distaux</u>

Une cytologie suspecte est suffisante pour débuter une chimiothérapie ou poser l'indication d'une chirurgie, après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée ***(accord d'experts*)**. Le risque de faux positif en cas de cytologie faite après procédure de drainage biliaire devra toutefois être pris en compte.

En cas de cytologie/histologie négative à deux reprises, devant un tableau clinique et radiologique évocateur de cholangiocarcinome et après cholangioscopie et dosage des IgG4, la prise en charge chirurgicale ne devra pas être retardée en cas de tumeur résécable. En cas de tumeur non résécable,

la possibilité de débuter une chimiothérapie doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire **(accord d'experts).** Des techniques moléculaires (séquençage haut débit [NGS], hybridation in situ) peuvent être utiles dans cette situation ***(grade B).***

Tableau 2. Examens pré-thérapeutiques.

Examen	Indications
TDM TAP	- Examen de 1ère intention avant tout geste endobiliaire - Phase artérielle (extension vasculaire), portale et tardive - Volumétrie hépatique avant hépatectomie majeure
IRM hépatique	- En l'absence de métastase extra-hépatique, avant tout geste endobiliaire <u>Cholangiocarcinomes intra-hépatiques</u> - Séquences de diffusion et injection de chélates de gadolinium hépato-spécifiques si résection envisagée
Cholangio-IRM	<u>Cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux</u> - Avant tout geste endobiliaire
PBH	<u>Cholangiocarcinomes intra-hépatiques</u> - De la tumeur - Du foie non tumoral à distance, notamment si chirurgie envisagée ou suspicion d'hépatopathie chronique sous-jacente - IHC CK7, CK20, CDX2/SATB2, TTF1, GATA3 (femme) ; CRP en 2e intention <u>Cholangiocarcinomes péri-hilaires</u> - Non recommandée en l'absence de métastase

CPRE	<u>Cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux</u>
	- Non recommandée en 1ère intention si drainage biliaire non indiqué
	- Si effectuée : associer brossage biliaire (avec cytologie en couche mince) et biopsies endobiliaires (technique du cytobloc idéalement)
	- Si prélèvements négatifs ou atypiques :
	  - Relecture cytologique rapide par anatomopathologiste expert
	  - Si diagnostic toujours incertain : 2ème CPRE en centre spécialisé avec brossage et biopsies et cholangioscopie

Échoendoscopie	<u>Cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux</u>
	- Tumeur résécable/patient opérable ou projet de transplantation hépatique :
	  - Ponction de la tumeur primitive : à discuter avec un chirurgien hépatobiliaire expert (risque théorique d'essaimage)
	  - Ponction ganglionnaire systématique en cas d'adénopathie(s)
	- Tumeur non résécable, patient inopérable/inéligible à la transplantation hépatique : ponction de la tumeur primitive ou d'adénopathie(s) envisageable

Cholangioscopie	Non recommandée systématiquement en 1re intention
Endoscopies digestives	<u>Cholangiocarcinomes intra-hépatiques</u> - Si doute diagnostique avec métastase d'un adénocarcinome après la PBH - A adapter à l'IHC (i.e. pas de coloscopie si CK20-)
TEP FDG	- Non recommandée systématiquement pour le bilan d'extension - Si doute diagnostique avec métastase d'un adénocarcinome après la PBH (avec IHC)
IgG4	<u>Cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux</u> - Dosage sanguin si doute diagnostique ou en l'absence de preuve histologique - Immunomarquage IgG4 et IgG sur biopsies endobiliaires avec infiltrat lymphoplasmocytaire
Albumine, bilirubine…	Evaluation de la fonction hépatique recommandée (notamment cholangiocarcinomes intra-hépatiques)
Laparoscopie exploratrice	A discuter si résection envisagée (sans la retarder) notamment si risque élevé de non-résécabilité

CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique. Ig : immunoglobuline. IHC : immunohistochimie. IRM : imagerie par résonance magnétique. PBH : ponction-biopsie hépatique. TDM TAP : tomodensitométrie multiphasique thoraco-abdomino-pelvienne. TEP FDG : tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose.

8.4. DÉPISTAGE ET FORMES FAMILIALES

Les cancers biliaires peuvent s'inscrire dans le cadre d'un syndrome de prédisposition héréditaire autosomique dominant par mutation d'un gène du système MMR (syndrome de Lynch, prédisposant au cancer colorectal, de l'endomètre, de l'estomac, de l'ovaire, des voies urinaires…) ou d'un gène *BRCA* (prédisposant au cancer du sein, de l'ovaire, du pancréas, de la prostate). Aucun examen de dépistage des cancers biliaires n'est recommandé chez les sujets atteints de tels syndromes, en l'absence d'évaluation de cette stratégie.

En dehors de ces syndromes de prédisposition, d'exceptionnelles agrégations familiales de cancers biliaires, de substratum génétique inconnu, ont été rapportées (Hemminki 2003).

8.5. TRAITEMENTS

8.5.1. Traitements à visée curative

8.5.1.1. Résection chirurgicale

8.5.1.1.1. Principes généraux

La technique de résection chirurgicale dépend du sous-type anatomique de cancer des voies biliaires (Figure 1). Au-delà des considérations anatomiques spécifiques des différentes localisations tumorales, l'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection chirurgicale avec des marges R0 tout en préservant un volume de foie restant adéquat. Toutefois, même après résection R0, la survie à 5 ans ne dépasse pas 5-10 % en cas de cancer vésiculaire et 10-40 % en cas de cholangiocarcinome.

Les facteurs principaux de mauvais pronostic sont l'envahissement ganglionnaire, l'envahissement vasculaire et l'envahissement microscopique des marges de résection (statut R1). La présence d'un seul facteur pronostique péjoratif n'est pas une contre-indication à la chirurgie en soi. L'exploration chirurgicale avec examen histologique extemporané de la ou des tranches de section biliaire est donc essentielle. L'intérêt d'un curage ganglionnaire locorégional systématique, longuement débattu dans le passé, est aujourd'hui recommandé en raison de son impact pronostique majeur en cas de métastases ganglionnaires (de Jong 2011, Weber 2015, Valle 2016, NCCN 2019). La présence d'adénopathies tumorales au-delà du premier relais ganglionnaire représente une contre-indication à la résection à visée curative.

La morbi-mortalité des résections hépatiques majeures (ou pancréatiques) pour cancer biliaire est supérieure à celle des mêmes résections effectuées pour d'autres indications et des résections biliaires seules, notamment du fait de l'âge souvent avancé ou d'un état général altéré, notamment par l'ictère (Dokmak 2013). La morbi-mortalité des hépatectomies majeures peut être diminuée par le

drainage biliaire préopératoire du futur foie restant en cas d'ictère puis, le cas échéant, l'embolisation portale préopératoire du foie à réséquer afin d'hypertrophier le futur foie restant si le volume de celui-ci est insuffisant à la volumétrie TDM. Le drainage biliaire avant chirurgie à visée curative semble améliorer les résultats de la chirurgie (Grandadam 2010). Son objectif est triple : lever la congestion biliaire hépatique (et la souffrance hépatocytaire), restaurer la présence de bile dans le tube digestif (et réduire ainsi le risque de translocation bactérienne) et réduire l'ictère (pour traiter l'éventuel prurit et protéger la fonction rénale).

La voie rétrograde endoscopique est plus confortable pour le malade mais le positionnement du drain dans le secteur utile est parfois difficile. La voie antérograde trans-pariéto-hépatique permet de diriger le drainage dans le secteur voulu, avec (drain interne-externe) ou sans (drain externe) franchissement de la tumeur, avec dans ce dernier cas un risque de déplacement du drain et de cholépéritoine, en particulier lorsque le drainage passe par le foie droit.

La voie d'abord en première intention pour les cholangiocarcinomes péri-hilaires dépend notamment de leur extension tumorale (Pfister 2025). La voie endoscopique est privilégiée par certains, du fait d'un essai randomisé arrêté précocement pour surmortalité de la voie transpariétale (Coelen 2018). Toutefois, le faible effectif et les résultats à long terme non significativement différents (Nooijen 2023) en limitent la portée. Devant la faiblesse du niveau de preuve, il est recommandé que le drainage préopératoire, lorsqu'il est indiqué, soit discuté préalablement en réunion de concertation pluridisciplinaire et réalisé idéalement dans un centre expert possédant les compétences de radiologie et d'endoscopie interventionnelles. A défaut, le choix de la voie d'abord fait intervenir l'étude de l'anatomie biliaire en IRM et l'expertise interventionnelle locale. L'objectif du drainage préopératoire est de désobstruer en priorité et souvent exclusivement les canaux du foie à préserver. Cependant, une cholangioscopie rétrograde réalisée à visée diagnostique ou un ictère intense peut rendre nécessaire un drainage plus complet.

En l'absence de diagnostic de certitude et/ou lorsque la maladie est jugée potentiellement résécable, seules les prothèses plastiques sont autorisées en cas d'extension tumorale à la convergence biliaire supérieure. Le drainage participe à l'hypertrophie du futur foie restant, lorsque la ou les branche(s) porte(s) nourrissant le foie tumoral qui doit être réséqué a (ont) été embolisée(s). Le délai nécessaire entre drainage biliaire et chirurgie n'est pas défini. Il dure le temps qu'il faut pour permettre aux taux sanguins de bilirubine et de transaminases de revenir à des valeurs normales ou presque. Ainsi, dans la perspective d'une hépatectomie droite élargie (tumeur de type Y ou Bismuth IIIa), le drainage du lobe gauche par une prothèse plastique généralement longue de 10F est l'objectif prioritaire. Le drainage d'une partie non tumorale du lobe droit peut aussi être utile en cas d'ictère majeur afin d'accélérer la régression de l'ictère et la récupération nutritionnelle avant chirurgie. En cas de cholangiocarcinome péri-hilaire, le geste de drainage doit être réalisé de préférence sous antibioprophylaxie.

Un compte-rendu anatomopathologique standardisé doit être établi : lésions (pré)néoplasiques associées (carcinome *in situ*, cholangite sclérosante primitive), type et sous-type (petits ou grand canaux…), grade de différenciation, stade, marges (R0, R1, R2), envahissement lymphatique, vasculaire, péri-nerveux, ganglionnaire, viscéral de contiguïté et métastatique.

8.5.1.1.2. Cholangiocarcinomes intra-hépatiques

Malgré l'absence de référence dans la littérature, une marge de sécurité de 1 cm est habituellement réalisée, puisque le pronostic en cas de marge inférieure à 5 mm est proche de celui après résection R1 (Spolverato 2015). En revanche, ni la résection hépatique anatomique (résection en bloc de la tumeur et du territoire portal concerné centré sur un pédicule glissonien), ni la résection systématique du segment I ou de la voie biliaire principale ne sont justifiées.

La lymphadénectomie locorégionale est recommandée lors de la résection d'un cholangiocarcinome intra-hépatique, l'atteinte ganglionnaire étant un des principaux facteurs pronostiques (Farges 2011, de Jong 2011, Weber 2015). Certains auteurs préconisent l'abandon de la résection en cas de positivité de ces ganglions, notamment si la résection hépatique est complexe.

8.5.1.1.3. Cholangiocarcinomes péri-hilaires

La présence d'adénopathies suspectes sur le bilan d'imagerie (dont on ignore le statut) ne doit pas représenter une contre-indication à la résection car il existe des faux positifs (Burke 1998, Jarnagin 2001, Kitagawa 2001).

La laparoscopie préopératoire peut être utile pour la stadification (Bird 2017).

La résection chirurgicale comprend au minimum la résection de la voie biliaire principale (type I de Bismuth) avec lymphadénectomie régionale. L'intérêt d'un curage étendu au rétro-duodéno-pancréas, voire plus, n'est pas démontré.

Pour des cholangiocarcinomes de type II, III ou IV de Bismuth, il est recommandé d'associer une hépatectomie majeure (droite ou gauche) voire élargie, qui permet d'augmenter le pourcentage de marges R0 et la survie à 5 ans (Neuhaus 1999). Le choix du type de résection hépatique est guidé par l'existence d'une dysmorphie hépatique et/ou d'une atteinte vasculaire unilatérale, et par l'extension biliaire. Ainsi, l'atteinte du plafond de la convergence biliaire principale (type ≥ 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. L'hépatectomie droite élargie aux segments I et IV est recommandée lorsque la tumeur épargne la convergence B2-B3 (type Y selon la classification de Rennes), pour des raisons techniques (plus grande longueur du canal hépatique gauche) et carcinologiques (fréquent envahissement de la branche artérielle droite), afin d'optimiser la probabilité d'obtenir un statut des marges R0 (Boudjema 2013).

La résection de la veine porte peut être associée à l'hépatectomie, soit de manière systématique, soit par nécessité en cas d'envahissement tumoral. Elle n'augmente pas la morbidité opératoire. En revanche, la résection de l'artère

hépatique doit rester exceptionnelle, le bénéfice carcinologique n'étant pas prouvé et la morbidité majorée (Nagino 2010).

Le taux de résection à visée carcinologique pour des lésions hilaires finalement bénignes peut atteindre jusqu'à 20% des cas dans certaines séries (Juntermanns 2011, Erdogan 2008).

8.5.1.1.4. Cholangiocarcinomes distaux

Ils requièrent une duodénopancréatectomie céphalique avec lymphadénectomie standard et résection de la voie biliaire principale en zone saine selon l'examen extemporané (Dickson 2014).

8.5.1.1.5. Cancers de la vésicule biliaire

8.5.1.1.5.1. Cancers Tis, T1a, T1b ou T2 découverts fortuitement sur la pièce de cholécystectomie

La découverte fortuite d'un cancer de la vésicule biliaire nécessite une prise en charge spécifique rapide en raison du risque élevé de récidive précoce et de dissémination métastatique (Sikora 2006). Les éléments du compte rendu opératoire initial (indication, voie d'abord, description peropératoire, éventuelle perforation, extraction de la vésicule biliaire dans un sac protecteur) et du compte-rendu anatomopathologique (localisation de la tumeur, atteinte pariétale, marge de résection au niveau du canal cystique et du lit vésiculaire, statut ganglionnaire) doivent être analysés en détail. L'ouverture peropératoire de la vésicule biliaire doit être considérée comme une effraction tumorale, avec un risque de récidive péritonéale très élevé, même en cas d'extraction dans un sac de protection (Goetze 2009). Dans de tels cas, l'intérêt de la résection chirurgicale à visée curative paraît discutable (Tian 2015).

Le taux d'envahissement ganglionnaire augmente avec le stade : Tis : 0 % ; T1a : 2-5 % ; T1b : 15-20 % ; T2 : 20-60 % (Yamaguchi 1992, Shirai 1992, Wakai 2001, Toyonaga 2003, Suzuki 2004). La cholécystectomie seule est suffisante en cas de stade Tis ou T1a (survie à 5 ans : 95-100%) (Fuks 2011, Goetze 2008). Une résection hépatique associée et un curage ganglionnaire sont recommandés pour les tumeurs T1b et plus (Lee 2014, Ogura 1991, de Aretxabala 1992). La survie à 5 ans a augmenté de 42 % avec la cholécystectomie seule à 79 % avec cette attitude dans le registre Allemand (Goetze 2008). La résection complémentaire secondaire à visée curative améliore également significativement la survie en cas de stade T2, sans influence péjorative nette de la voie d'abord (cœlioscopique ou laparotomique), à condition qu'il n'y ait pas eu ouverture de la vésicule pendant la cholécystectomie. La survie est meilleure et le taux de récidive tumorale plus faible chez les patients ayant eu une résection complémentaire précoce (Shirai 1992, Wakai 2001). Toutefois, l'introduction récente de la sous-classification en T2a et T2b est à la base d'un nouveau débat. La localisation sur le versant hépatique (T2b) est associée à un pronostic défavorable avec un taux élevé de récidive hépatique (23 % vs 3 %) et ganglionnaire (16 % vs 3 %) malgré une chirurgie curative complémentaire (Shindoh 2015), alors qu'aucune récidive n'a été observée chez les patients avec

une tumeur T2 sur le versant péritonéal (T2a) après cholécystectomie seule (Lee 2015).

L'intervention secondaire de référence est la bi-segmentectomie IVb-V avec curage ganglionnaire et éventuellement résection de la voie biliaire. Une résection du lit vésiculaire peut être une alternative à la bi-segmentectomie, notamment si le cancer est de petite taille et est situé sur le versant libre de la vésicule. La résection de la voie biliaire n'est recommandée qu'en cas d'atteinte du cystique ou d'envahissement ganglionnaire patent.

La résection secondaire systématique des orifices de trocart (Z'graggen 1998) est actuellement controversée (Maker 2012).

Une conversion est recommandée en cas de suspicion per-cœlioscopique de cancer de la vésicule biliaire.

Une évaluation par TDM, IRM hépatique avec séquences biliaires et éventuellement TEP est nécessaire avant d'envisager une réintervention.

8.5.1.1.5.2. Cancers localement avancés > T2

L'intérêt de la résection hépatique reste controversé. Peuvent être proposées une bi-segmentectomie IVb-V, une tri-segmentectomie, et pour les tumeurs envahissant le pédicule hépatique, une hépatectomie droite élargie ou une hépatectomie centrale (IV, V, VIII) associée à une résection du segment I. La résection du segment I est utile surtout pour les tumeurs envahissant le hile hépatique.

L'envahissement direct du côlon, du duodénum ou du foie n'est pas une contre-indication absolue à la résection mais la morbi-mortalité de ces résections combinées est élevée.

En cas d'envahissement ganglionnaire, la survie à 5 ans est faible à nulle, notamment lorsque plus d'un à deux ganglions sont envahis (Dixon 2005, Endo 2006). Le curage ganglionnaire doit comporter une résection étendue des ganglions du pédicule hépatique, des ganglions pancréatiques antérieurs et postérieurs ainsi qu'un « pelage » de l'artère hépatique jusqu'à sa naissance au niveau du tronc cœliaque. Certains auteurs recommandent un curage extensif, étendu au tronc cœliaque et au tronc de l'artère mésentérique supérieure en descendant le long de la face antérieure de l'aorte (ganglions para-aortiques) (Kondo 2000).

L'envahissement du pédicule hépatique et de la voie biliaire principale est précoce dans le cancer de la vésicule biliaire sans qu'il y ait nécessairement un retentissement clinique (ictère) ni un contact par la tumeur (Shimizu 2004). L'exérèse de la voie biliaire principale facilite le curage ganglionnaire du pédicule hépatique. Elle est donc fréquemment réalisée en cas de tumeur > T2.

8.5.1.2. Thermo-ablations percutanées

Une revue systématique récente des thermo-ablations percutanées (radiofréquence, cryothérapie, électroporation irréversible, micro-ondes) dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques a évalué 15 études rétrospectives (645 patients) (Edeline 2021). La radiofréquence était la technique la plus utilisée (7/15 études). Aucune chimiothérapie systémique concomitante n'était utilisée. La taille médiane des lésions était de 27 mm (15-44), le taux de réponse (ablation) complète globale était de 93,9%, et la médiane de survie globale de 30,2 mois (IC95% : 21,8-38,6). Ces résultats sont proches de ceux des séries chirurgicales mais les populations traitées sont différentes. Les thermo-ablations percutanées intéressent des tumeurs uniques (ou peu nombreuses) et plus petites (diamètre en règle < 3 cm), et sont souvent réalisées après chirurgie antérieure (51,2% des patients dans cette revue systématique), chez des patients cirrhotiques ou chez des patients considérés comme non opérables (comorbidité, fragilité).

8.5.1.3. Transplantation hépatique

Les taux de survie 5 ans après transplantation hépatique pour cancer biliaire dans les séries historiques sont de l'ordre de 25-30 %. Cependant, la majorité des patients récidivent dans les 2 ans. Dans une étude rétrospective multicentrique américaine chez 287 patients avec cholangiocarcinome péri-hilaire initialement non résécable, traités entre 1993 et 2010 par radiochimiothérapie, curiethérapie et chimiothérapie néo-adjuvantes, puis laparotomie exploratrice, et enfin transplantation hépatique (protocole Mayo Clinic), la survie à 5 ans en intention de traiter était de 53 % (Darwish Murad 2012). Cependant, un biais de sélection pour l'analyse est probable, du fait d'une sous-estimation du nombre de patients sortis du parcours néo-adjuvant pour progression liée au caractère rétrospectif de l'étude. En outre, deux tiers des patients avaient une cholangite sclérosante primitive et une tumeur relativement plus petite que les autres patients. Une méta-analyse de 20 études totalisant 428 patients transplantés pour cholangiocarcinome péri-hilaire non résécable rapportait un taux de survie globale à 5 ans de 31,6 % sans radiochimiothérapie néo-adjuvante et de 65,1 % avec (taux de récidive à 3 ans : 51,7 % et 24,1 % respectivement) (Cambridge 2021). Les patients avec cholangite sclérosante primitive avaient le meilleur pronostic. Actuellement, la transplantation hépatique dans le cadre de ce protocole préopératoire est admise en cas de cholangiocarcinome péri-hilaire non résécable, et fait l'objet d'une priorisation sur liste d'attente. Il faut souligner la complexité de ce programme thérapeutique, le taux élevé de complications vasculaires postopératoires en rapport avec la radiothérapie et le faible bénéfice en intention de traiter issu de la stricte sélection des candidats. L'intérêt de cette stratégie pour les cholangiocarcinomes péri-hilaires résécables a été évalué dans l'essai TRANSPHIL, dont les résultats préliminaires ont été rapportés (Boleslawski 2025). Cet essai contrôlé randomisé, mené dans neuf centres de transplantation hépatique en France, a inclus 40 patients d'âge < 70 ans avec cholangiocarcinome péri-hilaire potentiellement résécable < 3 cm. Un drainage biliaire endoscopique a été réalisé en cas d'ictère. Les patients ont été randomisés entre résection hépatobiliaire conventionnelle (n=20) avec curage ganglionnaire et transplantation hépatique précédée d'une radiochimiothérapie (n=20). L'étude a été interrompue prématurément en raison d'un taux d'abandon de 55% dans le bras transplantation : alors que 19 patients

(95 %) du bras contrôle ont eu une résection hépatique à visée curative, seuls 9 patients du bras expérimental ont effectivement été transplantés. Parmi les 11 autres patients de ce bras, 10 sont décédés avant la fin de l'étude des suites d'une progression de la maladie (n=6), d'un sepsis (n=3) ou d'une autre cause (n = 1). En analyse en intention de traiter, les taux de survie globale à 5 ans étaient de 30 % dans les deux bras.

Une étude internationale multicentrique rétrospective a montré un taux de survie à 5 ans de 65 % après transplantation hépatique pour cholangiocarcinome intra-hépatique ≤ 2 cm développé sur cirrhose (Sapisochin 2016). L'effectif limité (81 patients) et la sélection des patients (cholangiocarcinome intra-hépatique de découverte fortuite sur le foie natif de patients transplantés pour cirrhose) rendent ces résultats peu extrapolables à la pratique.

Une étude multicentrique prospective de stratégie associant chimiothérapie, radiothérapie interne sélective, puis transplantation pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques non résécables est en cours en France (étude RIS-TH, cf. infra).

8.5.1.4. Traitement néo-adjuvant

Une confirmation cytologique ou histologique préalable est indispensable avant un éventuel traitement néo-adjuvant.

Les résultats (non encore publiés) de l'essai de phase III allemand GAIN suggèrent un bénéfice d'une chimiothérapie péri-opératoire par CISGEM (cf. infra) comparée à la chirurgie d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante à l'appréciation de l'investigateur (Goetze 2025). Cependant, ces résultats sont ininterprétables, du fait du faible effectif (arrêt prématuré après l'inclusion de 62 patients) et d'un taux de mortalité à 90 jours inacceptable (28%) dans le bras contrôle.

L'essai de phase II randomisé non comparatif sud-coréen DEBATE a évalué un traitement néo-adjuvant par cisplatine-gemcitabine (CISGEM) seul (4 cycles) ou associée à une immunothérapie (durvalumab) chez 45 patients atteints de cancer biliaire localisé (Yoo 2025). Les patients opérés ont reçu 6 cycles de durvalumab en adjuvant. L'association CISGEM-durvalumab a semblé améliorer le taux de résection chirurgicale à visée curative, critère de jugement principal de l'étude (R0 + R1 : 64,5 % vs 42,9 % ; R0 : 48,4 % vs 42,9 %), le taux de réponse objective (38,7% vs 14,3%) et la survie sans progression (médiane : 19 vs 6 mois) comparée à la chimiothérapie seule, mais non la survie globale (médiane : 28 vs 30 mois).

L'essai de phase II/III chinois ZSAB-neoGOLP a comparé, chez 178 patients sélectionnés (âge < 70 ans, 100 % PS 0, 100 % Child-Pugh A) avec cholangiocarcinome intra-hépatique résécable à haut risque de récidive, un traitement néo-adjuvant (schéma GOLP) à une chirurgie d'emblée (suivis de capécitabine adjuvante dans les deux bras) (Shi 2026) (Tableau 3). La toxicité du traitement néo-adjuvant a été acceptable (événements indésirables de grade 3 ou plus reliés au traitement : 26 % ; un seul arrêt pour toxicité [toripalimab] ; aucun décès toxique), et 97 % des patients ont pu avoir une chirurgie, avec une

morbidité chirurgicale numériquement inférieure dans le bras néo-adjuvant (24 % vs 34 %). Les taux de réponse objective, réponse pathologique majeure ou complète ont été de 55 %, 19 % et 5 %, respectivement. Après un suivi médian de 16,9 mois, la survie sans événement, critère de jugement principal de l'étude, était significativement améliorée (médiane : 18,0 vs 8,7 mois, P<0,001), de même que la survie globale (survie à 24 mois : 79 % vs 61% ; HR 0,43, P=0,005), cependant de façon non significative au seuil requis (0,0019) pour cette analyse intermédiaire, non encore mature.

La généralisabilité des résultats de cette étude en population française ne peut être certifiée. Le schéma thérapeutique n'est pas approuvé en Europe, ni remboursé en France. En l'absence d'essai randomisé positif en population occidentale rapporté à ce jour, un traitement néo-adjuvant, qui n'est envisagé que pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, ne devrait être réalisé que dans le cadre d'un essai clinique. Néanmoins, la présence d'un ou plusieurs facteurs de haut risque de récidive mentionnés précédemment (cf. chapitre 8.3.5 et Tableau 3) peut faire discuter un traitement néo-adjuvant en réunion de concertation pluridisciplinaire.

En cas de réponse d'un cholangiocarcinome intra-hépatique initialement non résécable à un traitement systémique et/ou locorégional, la chirurgie doit de nouveau être discutée (Le Roy 2018, Riby 2020).

Tableau 3. Traitement néo-adjuvant ou adjuvant : principaux essais.

Essai (référence)	Phase	Traitement (population)	Traitements	Critère de jugement principal
Néo-adjuvant				
ZSAB-neoGOLP (Shi 2026)	II-III	Néo-adjuvant (CCih à haut risque de récidive[a])	GOLP *vs* chirurgie 1ère	SSE : 18,0 *vs* 8,7 mois, p<0,001
Adjuvant				
BILCAP (Primrose 2019)	III	Adjuvant (tout cancer biliaire)	Capécitabine *vs* surveillance	SG : 51,1 *vs* 36,4 mois, HR 0,81, p=0,097
ASCOT (Nakachi 2023)	III	Adjuvant (tout cancer biliaire)	S-1 *vs* surveillance	SG à 3 ans : 77,1 % *vs* 67,6 %, HR 0,69 [0,51-0,94], p=0,008

[a] Taille tumorale > 5 cm, nodules multiples, extension ganglionnaire portale hépatique, envahissement macrovasculaire (vaisseaux de second ordre ou au-delà), CA19.9 élevé.
CCih : cholangiocarcinome intra-hépatique. GOLP : gemcitabine, oxaliplatine, lenvatinib (inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles oral anti-angiogénique) et anticorps anti-PD-1 (toripalimab), 3 cycles de 3 semaines. HR : hazard ratio. SG : survie globale. SSE : survie sans événement.

8.5.1.5. Traitement adjuvant

Une méta-analyse des données publiées de 20 études (essentiellement rétrospectives ou de registres) entre 1960 et 2010 (6 712 patients) a montré un bénéfice de survie globale à la limite de la significativité d'un traitement adjuvant quel qu'il soit (chimiothérapie, radiothérapie ou radiochimiothérapie) par rapport à la chirurgie seule pour tous les types de cancer biliaire (ratio de risque [HR] :

0,74 ; p=0,06). Le bénéfice de la chimiothérapie et de la radiochimiothérapie était significativement supérieur à celui de la radiothérapie seule (odds ratio [OR] : 0,39, 0,61, et 0,98, respectivement ; p=0,02). Le bénéfice du traitement adjuvant était également plus marqué en cas de statut N+ (OR : 0,49 ; p=0,004) ou R1 (OR : 0,36 ; p=0,002) (Horgan 2012).

L'essai britannique BILCAP a randomisé 447 patients entre chimiothérapie adjuvante par capécitabine (8 cycles soit 24 semaines) et surveillance seule (Primrose 2019) (Tableau 3). La tolérance de la capécitabine était bonne, sans effet délétère sur la qualité de vie. Le bénéfice de survie globale (critère de jugement principal) n'a pas atteint la significativité statistique en analyse primaire (médiane : 51,1 vs 36,4 mois ; HR : 0,81 ; p=0,097), mais l'a atteint après ajustement selon le sexe, le statut ganglionnaire et le grade histologique (HR : 0,71 ; p=0,01). La survie sans récidive (critère de jugement secondaire) était significativement améliorée dans le bras capécitabine (médiane : 24,4 vs 17,5 mois ; HR : 0,75 ; p=0,033) ; toutefois, le bénéfice n'était significatif que pendant les 24 premiers mois suivant la chirurgie, et la survie sans récidive à 5 ans n'était que de 34 % vs 31 % dans le bras contrôle dans l'actualisation de l'étude (Bridgewater 2022).

Une étude rétrospective multicentrique française chez 200 patients traités par capécitabine adjuvante a montré un bénéfice en survie sans récidive, mais non en survie globale (Turpin 2025). La toxicité, notamment digestive et cutanéomuqueuse, a nécessité de réduire les doses dans 50 % des cas voire d'interrompre le traitement chez un tiers des patients, suggérant de sélectionner les patients à qui la capécitabine est proposée en situation adjuvante.

Dans l'essai de phase III japonais ASCOT chez 440 patients après résection à visée curative R0 d'un cancer biliaire, le S-1, une fluoropyrimidine orale très utilisée en Asie, mais non validée en population européenne, a amélioré la survie globale par rapport à la surveillance seule (HR 0,69 ; IC95% 0,51-0,94 ; 77,1 % vs 67,6 % à 3 ans ; p=0,008), mais non la survie sans récidive (HR 0,80, IC95% 0,61-1,04 ; 62,4 % vs 50,9 % à 3 ans ; p=0,088) (Nakachi 2023) (Tableau 3). Cette étude, bien que non transposable en population européenne, renforce le rationnel de l'utilisation d'une fluoropyrimidine en monothérapie en traitement adjuvant.

Les essais randomisés asiatique BCAT (gemcitabine) (Ebata 2018) et français PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI (GEMOX) (Edeline 2019), ainsi que leur méta-analyse (Edeline 2022), n'ont pas montré de bénéfice de survie sans récidive ou de survie globale par rapport à une surveillance seule. Aucun bénéfice significatif n'a non plus été observé dans l'essai de phase 2 randomisé sud-coréen STAMP ayant comparé, chez 101 patients après résection d'un cholangiocarcinome péri-hilaire ou distal N+, un schéma CISGEM (cf. infra) à la capécitabine (Yoo 2022). Les résultats de l'essai de phase III allemand ACTICCA-1, comparant CISGEM vs chirurgie seule initialement, désormais vs capécitabine par amendement après les résultats de l'essai BILCAP, ne sont pas encore disponibles.

Une étude de phase II non randomisée ayant évalué, chez des patients avec cholangiocarcinome extra-hépatique ou carcinome de la vésicule biliaire pT2-T4

ou N+ ou R1, une radiochimiothérapie adjuvante (avec capécitabine) administrée après 3 mois de chimiothérapie adjuvante par gemcitabine plus capécitabine, montre une survie globale à 2 ans similaire pour les résections R0 et R1, suggérant un rattrapage du mauvais pronostic habituel des résections R1 (Ben-Josef 2015). La méta-analyse citée précédemment (Horgan 2012) ne suggérait pas de bénéfice de la radiothérapie seule, et un bénéfice plus net à la chimiothérapie seule qu'à la radiochimiothérapie, de sorte que l'apport spécifique de la radiothérapie reste non démontré à ce jour. En pratique, il est difficile de savoir comment articuler la radiochimiothérapie adjuvante avec une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par capécitabine. On ne peut exclure que différer la chimiothérapie adjuvante par capécitabine après une éventuelle radiochimiothérapie adjuvante puisse être délétère, comme dans l'essai ESPAC-1 dans le cancer du pancréas (Neoptolemos 2004). Ces incertitudes pourraient être clarifiées par l'essai ACTICCA-1, qui évalue aussi l'apport d'une radiochimiothérapie avec capécitabine en cas de statut R1.

L'essai randomisé chinois ACCORD a comparé, chez 93 patients après résection R0/R1 d'un cholangiocarcinome péri-hilaire ou distal ou d'un carcinome de la vésicule biliaire, un traitement adjuvant par immunothérapie (camrelizumab 2 cycles), puis radiochimiothérapie avec capécitabine, à la surveillance seule (Xiao 2025). Les résultats montrent une tolérance et une faisabilité bonnes, et un bénéfice significatif en termes de survie sans récidive (54 % vs 27 % à 2 ans, HR 0,46, p < 0,001) et de survie globale (58,2 % vs 30,5 % à 3 ans, HR 0,43, p=0,004). Ces résultats justifient des études ultérieures en population occidentale avec un traitement actif dans le bras contrôle.

8.5.2. Traitements palliatifs

L'objectif premier du traitement palliatif doit être le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie. Les soins de support doivent accompagner la prise en charge des cancers biliaires quel qu'en soit le stade, dès le diagnostic : drainage si obstacle biliaire, traitement antalgique, prise en charge nutritionnelle, activité physique adaptée (cf. chapitre 17 du TNCD : https://www.snfge.org/tncd/nutrition-activite-physique).

Les soins de support (hors traitement anti-tumoral) ne doivent pas être différés du seul fait de l'absence de confirmation histologique.

8.5.2.1. Chirurgie palliative

Les résections macroscopiquement incomplètes (R2) n'ont pas d'intérêt palliatif.

Les dérivations (et les intubations trans-tumorales) biliaires chirurgicales ne sont pas supérieures au drainage biliaire endoscopique ou radiologique. La mortalité (> 25 % dans plusieurs séries) et la morbidité ne sont pas négligeables. Toutefois, le drainage biliaire chirurgical permet généralement une palliation prolongée.

L'efficacité antalgique de la neurolyse cœliaque n'est pas démontrée pour les cancers biliaires.

8.5.2.2. Drainage biliaire palliatif

Le drainage en cas d'obstruction biliaire ne peut être qualifié de palliatif qu'après discussion avec une équipe chirurgicale experte ayant confirmé la non-résécabilité d'une tumeur localisée. Il est le premier temps de la prise en charge thérapeutique. Il est urgent en cas d'angiocholite. Il est indispensable si une bilirubinémie normale est requise avant chimiothérapie. Il doit être confié à un centre expert en endoscopie et radiologie biliaires interventionnelles. La cholangio-IRM est l'examen de choix pour planifier la pose de drain(s) ou prothèse(s).

Le drainage biliaire palliatif allonge la survie des patients (Barkay 2013). Il doit être anatomiquement le plus complet possible. Il doit privilégier les secteurs fonctionnels. Le risque iatrogène doit en être minimisé et doit pour cela concerner tout secteur opacifié lors de la cholangiographie et comporter une antibiothérapie péri-opératoire (Vienne 2010).

La voie d'abord dépend du site et de l'extension du cancer : rétrograde endoscopique dans les cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (percutanée si échec), rétrograde endoscopique ou percutanée trans-hépatique, voire échoendoscopique transgastrique (selon les compétences locales) dans les cholangiocarcinomes péri-hilaires (Sharaiha 2017, Moryoussef 2017).

Les prothèses métalliques non couvertes sont plus longtemps perméables que les prothèses plastiques, notamment en l'absence de métastases hépatiques et pour une taille tumorale < 3 cm et une localisation sous-hilaire (Almadi 2016, Sangchan 2012, Almadi 2017, Hong 2013). Les prothèses couvertes n'ont pas d'avantage démontré en situation palliative. Les prothèses métalliques hilaires non couvertes 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. Cependant, les gestes ultérieurs peuvent être rendus plus difficiles : leur pose doit être soigneusement réfléchie par un opérateur expérimenté (Dumonceau 2018).

Une destruction locale par radiofréquence endocanalaire endoscopique peut être discutée en cas de difficulté de drainage d'un secteur hépatique fonctionnel ou d'obstruction tumorale prothétique précoce (Laquière 2016). Les résultats de plusieurs essais randomisés sont discordants quant aux bénéfices de la radiofréquence (Yang 2018, Gao 2021, Kang 2021, Andrasina 2021), l'essai le plus robuste ne montrant pas de bénéfice de cette technique sur la survie des malades ou la durée de fonctionnalité des prothèses (Jarasova 2023).

Le drainage externe percutané est une solution de dernier recours en cas d'échec ou d'impossibilité du drainage prothétique interne. Si cela est possible, on privilégiera au drainage purement externe (extrémité du drain en amont de la sténose), un drain interne-externe (perforé en amont et en aval de la sténose) permettant un passage de bile vers le tube digestif et potentiellement de fonctionner temporairement clampé.

8.5.2.3. Radiothérapie et radiochimiothérapie palliatives

Aucun essai randomisé contrôlé n'a démontré un bénéfice de survie de la radiothérapie, seule ou associée à une curiethérapie, ou de la radiochimiothérapie dans les cancers biliaires localement avancés.

L'essai randomisé de phase III FFCD 9902 a comparé chez des patients atteints de cancer biliaire localement avancé (non résécable, non métastatique) une radiochimiothérapie (50 Gy, 5FU et cisplatine) à une chimiothérapie systémique par gemcitabine et oxaliplatine (schéma GEMOX) (Phelip 2014). L'essai a été fermé prématurément après 34 inclusions sur 72 prévues du fait d'un rythme d'inclusion insuffisant, réduisant sa puissance statistique. La survie sans progression (11,0 vs 5,8 mois ; HR 0,65 [IC 0,32-1,33]) et la survie globale (19,9 vs 13,5 mois ; HR 0,69 [IC 0,31-1,55]) étaient numériquement supérieures dans le bras chimiothérapie comparé au bras radiochimiothérapie.

L'essai britannique ABC-07 a randomisé 69 patients, dont le cancer (cholangiocarcinome extra-hépatique : 84 %) était contrôlé après 3 mois de chimiothérapie par CISGEM, entre poursuite de la chimiothérapie seule ou associée à une radiothérapie (Hawkins 2024). L'étude est négative, sans bénéfice en termes de survie sans progression (HR 1,1, p=0,7) ou survie globale (HR 1, p=0,63). La faible représentation des cholangiocarcinomes intra-hépatiques ne permet pas de répondre clairement à la question dans cette population.

Dans une revue systématique de 17 études sur la radiothérapie ou la radiochimiothérapie des cholangiocarcinomes intra-hépatiques non résécables (541 patients), la survie globale médiane a été de 18,9 mois (Edeline 2021). La comparaison avec les traitements systémiques est difficile compte tenu de l'hétérogénéité des études disponibles, majoritairement rétrospectives, monocentriques et de petite taille. Cependant, des données prospectives concernant spécifiquement la radiothérapie stéréotaxique pourraient faire poser des indications dans des tumeurs uniques non opérables et non traitables par thermo-ablation (Frakulli 2019).

L'essai de phase III bicentrique indien POLCAGB a comparé radiochimiothérapie (puis chimiothérapie) néo-adjuvante (associée à une chimiothérapie adjuvante) à la chimiothérapie seule en cas d'adénocarcinome de la vésicule biliaire localement avancé (T3-T4 ou N+) (Engineer 2025). La radiochimiothérapie a quasi doublé les taux de réponse et de résection R0 ainsi que la survie sans événement et la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule, au prix d'une augmentation de la morbidité (mais non de la mortalité) postopératoire. Cet essai, bien que positif, comporte des limites importantes : effectif fixé à 314 patients non atteint avec seulement 124 patients inclus ; bras de référence non standard (gemcitabine-cisplatine) avec un taux de progression sous chimiothérapie de 46% menant à une irrésécabilité pour des tumeurs initialement résécables ; situation rare en France (cancer rare, tumeurs ici localement très avancées : infiltration hépatique > 2 cm [mais < 5 cm], envahissement vasculaire [< 180°], envahissement ganglionnaire ≥ N1, ictère obstructif [sans envahissement hilaire]). La généralisabilité de ces résultats (non encore publiés) aux patients occidentaux ne peut être certifiée. Le traitement de référence de ces

adénocarcinomes de la vésicule biliaire localement avancés non résécables reste en France l'association CISGEM-durvalumab ou -pembrolizumab (voir chapitre 8.5.2.1.1). Toutefois, la radiochimiothérapie peut être discutée dans cette situation en réunion de concertation pluridisciplinaire.

8.5.2.4. Traitements intra-artériels hépatiques

Les traitements intra-artériels hépatiques (chimiothérapie, embolisation, chimio-embolisation, radiothérapie interne sélective) peuvent être proposés aux patients avec cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable, soit en première intention, soit après progression tumorale sous traitement systémique. Le niveau de preuve de l'efficacité de ces traitements est faible, les études disponibles étant quasiment toutes non randomisées et le plus souvent monocentriques, rétrospectives, de petite taille et hétérogènes, notamment quant à la sélection des patients (traitements antérieurs, taille et nombre de lésions traitées, présence d'une invasion macrovasculaire ou d'une maladie extra-hépatique…), les techniques employées et les critères de jugement (Edeline 2021) (Tableau 4).

Les résultats du seul essai randomisé disponible (gemcitabine-cisplatine plus chimio-embolisation avec billes chargées d'irinotécan vs gemcitabine-cisplatine) ont été en faveur de la combinaison : taux de résection/ablation secondaire plus élevé (25 % vs 8 %, p < 0,005), survie globale plus longue (médiane : 33,7 vs 12,6 mois, p = 0,048) (Martin 2020).

Tableau 4. Traitements intra-artériels hépatiques : principaux résultats (d'après Edeline 2021).

Traitement	Etudes (patients)	Traitement systémique concomitant	RO (%)	SSP (mois)	SG (mois)
Radiothérapie interne sélective	27 (1 232)	29,9 %	23,4 %	7,8	14,1
Chimio-embolisation [a]	22 (1 145)	74,4 %	26,3 %	15,0	15,9
Chimiothérapie [b]	16 (331)	96 %	41,3 %	10,1	21,3

[a] Conventionnelle ou par billes chargées.
[b] 5-fluoro-uracile, floxuridine, gemcitabine, oxaliplatine, cisplatine, épirubicine, mitomycine C…
RO : taux de réponse objective. SG : survie globale. SSP : survie sans progression.

La radiothérapie interne sélective associée à la chimiothérapie a été comparée de manière rétrospective à la chimiothérapie seule selon le principe de l'essai simulé, avec des résultats suggérant une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale (Edeline 2024). Ces résultats ont été corroborés dans la cohorte française PRODIGE-ACABi-PRONOBIL avec un bénéfice en survie sans progression, survie globale, taux de réponse et de résection secondaire en faveur de l'association chimiothérapie et radiothérapie interne sélective (Adamus 2025).

La radiothérapie interne sélective par microsphères d'yttrium 90 (Therasphere®, Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International, UK) est approuvée depuis 2018 en France pour le traitement palliatif de première ligne, avec ou sans association à une chimiothérapie systémique, des cholangiocarcinomes intra-

hépatiques non résécables ou récidivant après résection, sans maladie extra-hépatique, avec charge tumorale <50%, chez des patients présentant un indice de performance préservé (0-1 en association à une chimiothérapie concomitante ou 0-2 si Therasphere® seul) et une fonction hépatique préservée.

8.5.2.5. Traitements palliatifs systémiques

8.5.2.5.1. Première ligne

8.5.2.5.1.1. Chimiothérapie

En 2010, l'essai de phase III britannique ABC-02 a démontré chez 410 patients (indice de performance ECOG 0-1 : 88 % ; bilirubinémie totale <1,5N) la supériorité de l'association cisplatine-gemcitabine (CISGEM) administrée pendant 24 semaines sur la gemcitabine seule (survie globale médiane : 11,7 vs 8,1 mois ; HR : 0,64 ; IC 0,52-0,80 ; p<0,001), indépendamment du stade (localement avancé ou métastatique) et de la localisation du cancer biliaire (Valle 2010) (Tableau 5). En analyse de sous-groupes, la combinaison n'a été bénéfique qu'en cas d'indice de performance 0-1. La tolérance de la combinaison a été acceptable, et la faible dose unitaire de cisplatine ne requiert qu'une hydratation réduite. Ces résultats ont été confortés par ceux de l'essai randomisé de phase II japonais BT-22 chez 84 patients (Okusaka 2010), repris avec ABC-02 dans une analyse groupée (Valle 2014). La durée d'administration double dans l'essai BT-22 (48 semaines) n'a pas semblé améliorer les résultats. L'intérêt d'une maintenance par gemcitabine seule au-delà de 24 semaines n'est pas démontré à ce jour car elle n'a fait l'objet que d'études rétrospectives ou prospectives de faible ampleur, suggérant un éventuel bénéfice en survie sans progression, mais sans amélioration de la survie globale (Hyung 2019, Sharma 2021).

L'association gemcitabine-oxaliplatine (schéma GEMOX) a été évaluée dans de nombreuses études, dont plusieurs essais prospectifs (André 2004, Malka 2014, Phelip 2014). Dans une revue systématique de 33 études (1 470 patients), la médiane de survie globale était de 9,7 mois dans le groupe gemcitabine-cisplatine et de 9,5 mois dans le groupe gemcitabine-oxaliplatine ; la médiane de survie sans progression était de 6,3 et 4,9 mois respectivement (Fiteni 2014). La chimiothérapie à base de cisplatine était associée à une toxicité significativement supérieure (asthénie grade 3 et 4, diarrhée, toxicité hépatique et toxicité hématologique). La survie globale médiane augmentait de 9,7 à 11,7 mois dans une analyse de sensibilité restreinte aux études avec un schéma cisplatine standard (25-35 mg/m² jours 1 et 8), mais au prix d'une toxicité restant supérieure à celle des schémas gemcitabine-oxaliplatine. Un essai randomisé de phase III indien de non-infériorité a comparé un schéma GEMOX modifié (mGEMOX : gemcitabine 900 mg/m², oxaliplatine 80 mg/m², jour 1 et 8 toutes les 3 semaines, maximum 6 cycles) au schéma CISGEM (maximum 8 cycles) chez 260 patients atteints de carcinome vésiculaire avancé avec indice de performance 0 à 2 (Sharma 2019). La neuropathie périphérique et la thrombopénie ont été plus fréquentes avec le mGEMOX et la néphrotoxicité avec le CISGEM. Malgré une médiane de survie globale numériquement supérieure dans le bras mGEMOX (9,0 mois vs 8,3 mois ; HR 0,78 ; IC95% 0,60-1,02 ; p=0,057), cet essai n'a pas réussi à démontrer l'équivalence des deux schémas (différence de médiane : 0,8

mois, borne supérieure de l'IC95% supérieure à 2 mois [-1,1-2,7]), ni une éventuelle supériorité du mGEMOX. Un essai randomisé de phase III de non-infériorité a comparé en première ligne chez 222 patients avec cancer biliaire avancé CAPOX (capécitabine-oxaliplatine) et GEMOX modifié (gemcitabine 1000 mg/m² jours 1 et 8, oxaliplatine 100 mg/m² jour 1, toutes les 3 semaines), pour 8 cycles au total (Kim 2019). La survie sans progression médiane a été de 5,8 mois dans le bras CAPOX contre 5,3 mois dans le bras GEMOX, pour une survie sans progression à 6 mois (critère de jugement principal de l'essai) de 46,7 % et 44,5 % respectivement (non-infériorité démontrée). Il n'y avait pas de différence en termes de taux de réponse et de survie globale.

Les schémas FOLFIRINOX modifié (essai PRODIGE 38-AMEBICA), CISGEM-nab-paclitaxel (essai SWOG 1815) et 5FU-irinotécan nanoliposomal (essai NIFE) n'ont pas fait preuve de leur supériorité sur le schéma CISGEM et ne sont pas des options de première ligne (Phelip 2021, Shroff 2023, Perkhofer 2021).

En Asie, où le composé S-1 est disponible, deux études de phase III ont démontré la non-infériorité de l'association gemcitabine-S-1 par rapport à l'association gemcitabine-cisplatine (survie globale médiane : 15,1 vs 13,4 mois ; survie sans progression médiane : 6,8 vs 5,8 mois) et la supériorité du triplet gemcitabine-cisplatine-S-1 sur le doublet gemcitabine-cisplatine (survie globale médiane : 13,5 vs 12,6 mois, HR 0,79, IC95% 0,60-1,04, p=0,046 ; survie sans progression médiane : 7,4 vs 5,5 mois, HR 0,75, IC95% 0,58-0,97 ; p=0,0015 ; taux de réponse : 41,5 % vs 15,0 %) (Morizane 2019, Sakai 2018). Néanmoins, la non-disponibilité du S-1 en France limite la portée pratique de ces résultats.

Deux essais contrôlés randomisés internationaux de phase III ont démontré le bénéfice de l'addition d'une immunothérapie par durvalumab (essai TOPAZ-1) ou pembrolizumab (essai KEYNOTE-966) à une chimiothérapie de première ligne par CISGEM chez des patients atteints de cancer biliaire avancé en bon état général (indice de performance 0 ou 1) (Oh 2022a, Kelley 2023) (Tableau 5). La magnitude de ce bénéfice était toutefois modérée. Dans l'essai TOPAZ-1 (CISGEM-durvalumab 24 semaines puis durvalumab/4 semaines jusqu'à progression), le taux de réponse était fr 26,7 % vs 18,7 %, la survie sans progression médiane de 7,2 vs 5,7 mois (HR 0,75 [IC95 0,63-0,89], p=0,001) et la survie globale médiane de 12,8 vs 11,5 mois, (HR 0,80 [IC95 0,66-0,97], p=0,021). Le bénéfice de survie globale se maintenait toutefois à plus long terme dans une analyse actualisée, avec une médiane de 12,9 vs 11,3 mois (HR 0,76 [IC95 0,64-0,91]) et un taux de survie globale à 24 mois de 23,6 % vs 11,5 % (Oh 2022b). Le bénéfice de survie sans progression ou de survie globale semblait similaire chez les patients avec ou sans altération moléculaire tumorale (*TP53, KRAS, IDH1, FGFR2, BRCA, BRA*F…) (Valle 2022). L'essai KEYNOTE-966 a montré des résultats similaires avec le pembrolizumab en termes de survie globale (médiane : 12,7 vs 10,9 mois ; HR 0,83 [IC95% 0,72-0,95] ; p=0,0034) (Kelley 2023). Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité pour le durvalumab ou le pembrolizumab concernant un sous-groupe spécifique, notamment sur l'expression de PD-L1. Le durvalumab et le pembrolizumab ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne et sont remboursés en France dans cette indication.

Tableau 5. Principaux essais de phase III en première ligne.

Essai (référence)	Comparaison	Résultats principaux
ABC-02 (Valle 2010)	CISGEM *vs* gemcitabine (24 sem)	SG : 11,7 *vs* 8,1 mois HR 0,64 [0,52-0,80], p<0,001
TOPAZ-1 (Oh 2022a)	CISGEM + durvalumab ou placebo (24 sem) puis durvalumab ou placebo jusqu'à progression	SG : 12,8 *vs* 11,5 mois HR 0,80 [0,66-0,97], p=0,021
KEYNOTE-966 (Kelley 2023)	CISGEM + pembrolizumab ou placebo (24 sem) puis pembrolizumab ou placebo (± gemcitabine) (24 mois soit 35 cycles maximum)	SG : 12,7 *vs* 10,9 mois HR 0,83 [0,72-0,95], p=0,0034

CISGEM : cisplatine 25 mg/m², gemcitabine 1000 mg/m², jours 1 et 8, toutes les 3 semaines. HR : hazard ratio. SG : survie globale.

8.5.2.5.1.2. Traitements ciblés

Les essais de phase III d'inbibiteurs FGFR en première ligne ont été arrêtés en raison d'un défaut de recrutement et du changement de standard en première ligne. Dans l'un d'entre eux, l'essai FIGHT-302, 4 563 patients avec cholangiocarcinome avancé ont été screenés, dont 167 avec réarrangement *FGFR2* ont été randomisés pour recevoir le pémigatinib (n=83) ou une chimiothérapie selon un schéma CISGEM (n=84) (Bekaii-Saab 2026). La survie sans progression (critère de jugement principal) a été supérieure dans le bras pémigatinib (médiane 8,3 vs 6,8 mois, HR 0,58 [IC95% 0,39-0,87] ; p=0,0078), de même que le taux de réponse objective (47 % vs 15 %) et la durée médiane de réponse (14,2 vs 6,3 mois). La survie globale était en revanche similaire (médiane 24,4 vs 25,0 mois), mais un crossover à progression était autorisé, et largement appliqué pour les patients du groupe chimiothérapie.

8.5.2.5.2. Deuxième ligne et au-delà

8.5.2.5.2.1. Chimiothérapie

L'essai britannique ABC-06 (le seul essai de phase III de chimiothérapie rapporté à ce jour) a démontré un bénéfice de survie modeste du schéma FOLFOX sur les soins de support chez 162 patients avec cancer biliaire avancé, en bon état général (indice de performance 0-1) et dont la maladie avait progressé sous (ou après) CISGEM (Lamarca 2021) (Tableau 6). La survie globale à 12 mois était en faveur du bras FOLFOX (25,9 % vs 11,4 %). L'efficacité du FOLFOX a été similaire chez les patients résistant au cisplatine (progression pendant ou dans les 3 mois suivant la première ligne par CISGEM). Le taux de réponse a été faible, de l'ordre de 5 %. La chimiothérapie a été associée à plus de neutropénies, d'asthénie et d'infections et à trois décès toxiques.

Un essai de phase II sud-coréen a comparé en deuxième ligne après CISGEM mFOLFIRI (irinotécan 150 mg/m², leucovorine 100 mg/m², 5FU 2400 mg/m² sur 46h) et mFOLFOX (oxaliplatine 100 mg/m², leucovorine et 5FU idem mFOLFIRI) toutes les 2 semaines chez 118 patients avec cancer biliaire avancé et indice de performance ECOG 0 à 2 (Choi 2021). Il n'y a pas eu de différence entre mFOLFOX et mFOLFIRI en termes de taux de réponse objective (5,9 % vs 4,0 %, p=0,66) ou de contrôle de la maladie (66,7 % vs 64,0 %, p=0,78), de survie

sans progression (médiane : 2,8 vs 2,1 mois ; p=0,97) ou de survie globale (médiane : 6,3 vs 5,7 mois, p=0,68 ; 54,1 % vs 44,1 % à 6 mois). L'efficacité de l'irinotécan nanoliposomal dans l'essai randomisé de phase II sud-coréen NIFTY (Hyung 2023) n'a pas été confirmée en population occidentale dans l'essai randomisé de phase II allemand NALIRICC-AIO-HEP-0116, qui n'a montré aucun bénéfice de son association au LV5FU2 en termes de survie sans progression (médiane 2,6 vs 2,3 mois, HR 0,87, IC95 0,56-1,35) ou de survie globale (médiane 6,9 vs 8,2 mois, HR 1,08, IC95 0,68-1,72), même si le taux de réponse était supérieur (14,3 % vs 3,9 %) (Vogel 2022). La toxicité de grade 3 ou plus a été plus fréquente dans le bras combiné (70,8 % vs 50 %).

Aucun essai randomisé n'a validé une chimiothérapie au-delà de la deuxième ligne.

8.5.2.5.2.2. Traitements ciblés

Tous les essais randomisés rapportés à ce jour ont échoué à démontrer, chez des patients atteints de cancer biliaire avancé non sélectionnés, un bénéfice de survie de l'association à une chimiothérapie d'une thérapie ciblée, notamment anti-EGFR (Malka 2014, Chen 2015) ou anti-angiogénique (Moehler 2014, Santoro 2015, Valle 2015).

Les études de séquençage haut débit de l'ADN et de l'ARN (NGS : *Next Generation Sequencing et RNAseq : RNA sequencing*) ont montré l'hétérogénéité moléculaire des cancers biliaires et leur richesse, notamment les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, en altérations géniques tumorales accessibles à un ciblage thérapeutique (Jain 2016, Farshidfar 2017, Verlingue 2017, Nakamura 2015, Jusakul 2017, Nepal 2018, Zehir 2017). Plusieurs études ont montré l'intérêt clinique d'un tel ciblage moléculaire tumoral (Tableau 6).

Mutations IDH1 – Les résultats de l'étude de phase III ClarIDHy ont été les premiers à démontrer l'intérêt clinique d'un traitement ciblé dans les cancers biliaires (Abou-Alfa 2020a, Zhu 2021). Ils ont montré que l'ivosidénib, un médicament oral ciblant la mutation du gène de l'isocitrate déshydrogénase 1 *(IDH1)*, détectée chez environ 15 % des patients atteints de cholangiocarcinome avancé (quasi-exclusivement intra-hépatique), améliorait significativement la survie sans progression par rapport au placebo (2,7 vs 1,4 mois ; HR 0,37 ; IC 95% 0,25-0,54, p<0,001) chez des patients avec cholangiocarcinome avancé en échec d'une à deux lignes de traitement systémique et à l'état général conservé (indice de performance 0 ou 1). Le taux de survie sans progression à 6 et 12 mois était de 32 % et 22 % respectivement avec l'ivosidénib, contre 0 % et 0 % dans le groupe placebo. L'amélioration de la survie globale (10,3 vs 7,5 mois ; HR 0,79, p=0,09) devenait significative après analyse statistique prenant en compte les patients (70 %) ayant reçu l'ivosidénib après progression dans le bras placebo (10,3 vs 5,1 mois ; HR 0,49, p<0,001). L'ivosidénib a reçu une AMM européenne et est remboursé en France. Il n'a pas d'indication en cas de mutations de *IDH2*, plus rares, qui relèveraient d'autres inhibiteurs dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Fusions et réarrangements FGFR2 – Les fusions et réarrangements du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes *(FGFR2)* s'observent

dans environ 15 % des cholangiocarcinomes, très majoritairement intra-hépatiques. Plusieurs essais non randomisés suggèrent l'intérêt des inhibiteurs oraux de *FGFR2* dans ce sous-groupe, avec en deuxième ligne et au-delà, des taux de réponse objective de l'ordre de 20-40 %, des médianes de survie sans progression de l'ordre de 7 à 9 mois et des médianes de survie globale de l'ordre de 12 à 20 mois (Abou-Alfa 2020b, Javle 2021b, Mazzaferro 2019, Goyal 2023, Nogova 2017, Papadopoulos 2017). Seuls le pémigatinib et le futibatinib disposent d'une AMM européenne et sont remboursés en France.

Altérations HER2 – Les altérations du gène *HER2* (*ERRB2* ; amplifications, surexpression, moins souvent mutations) s'observent majoritairement (mais non exclusivement) dans les cancers biliaires extra-hépatiques (cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux, adénocarcinomes de la vésicule biliaire, adénocarcinomes ampullaires), avec une fréquence autour de 15 %. Le zanidatamab, un anticorps anti-HER2 bispécifique, a montré dans une étude de phase II chez 87 patients un taux de réponse de 41 %, avec une survie sans progression médiane de 5,5 mois ; les résultats étaient nettement meilleurs en cas d'expression 3+ en immunohistochimie (taux de réponse de 52 % et survie sans progression médiane de 7,2 mois) qu'en cas d'expression 2+ (taux de réponse de 6 %, survie sans progression médiane de 1,5 mois) (Harding 2023, Pant 2025). Le zanidatamab a obtenu une AMM européenne pour les patients avec surexpression HER2 tumorale 3+ en immunohistochimie, et est actuellement disponible via une autorisation d'accès précoce (AAP) à partir de la deuxième ligne (en cas de contre-indication au FOLFOX). A noter qu'aucun score immunohistochimique spécifique des cancers biliaires n'a été standardisé à ce jour, les scores utilisés en pratique étant ceux développés dans d'autres tumeurs (notamment gastriques) (Haffner 2021). D'autres approches anti-HER2 (trastuzumab-deruxtécan, trastuzumab plus pertuzumab, trastuzumab plus FOLFOX, trastuzumab plus tucatinib) ont montré des taux de réponse objective de l'ordre de 20-40 % en deuxième ligne ou au-delà (Ohba 2022, Javle 2021a, Lee 2023, Nakamura 2023).

Mutations BRAF V600E – Elles s'observent dans environ 5 % des cancers biliaires. La combinaison dabrafénib (inhibiteur de BRAF) et tramétinib (inhibiteur de MEK) a montré un taux de réponse objective de 47 % en deuxième ligne ou au-delà chez 43 patients avec cancer biliaire avancé muté *BRAF* V600E et indice de performance conservé (ECOG 0-2) (Subbiah 2020). Aucun inhibiteur de BRAF, seul ou en association, n'est actuellement approuvé en Europe ou remboursé en France dans les cancers biliaires avancés.

Phénotype MSI/dMMR – Une instabilité des microsatellites (MSI) ou une déficience du système MMR (dMMR), constitutionnelle (syndrome de Lynch) ou acquise (sporadique), s'observe dans environ 2 % des cancers biliaires avancés. Un essai non randomisé de phase II d'immunothérapie avec le pembrolizumab (anticorps monoclonal anti-PD-1) incluant 22 patients atteints de cancer biliaire avancé MSI/dMMR précédemment traités avec un indice de performance ECOG de 0 à 1 a montré un taux de réponse objective de 40,9 %, analogue au taux (30,8 %) observé dans la population globale de l'essai constituée de 321 patients avec cancer non colorectal avancé MSI/dMMR (Maio 2022). Aucune mono- ou bi-immunothérapie n'est actuellement remboursée en France dans les cancers biliaires avancés MSI/dMMR.

Mutations RAS – Des mutations du gène *KRAS* ou moins souvent du gène *NRAS* s'observent dans environ 20 % des cancers biliaires. Il n'existe pas à ce jour de résultats publiés d'essais ayant évalué spécifiquement, sur des effectifs suffisants de patients atteints de cancer biliaire avancé, des inhibiteurs ciblant la mutation *KRAS* G12C (environ 1 % des cancers biliaires [Salem 2021]), la mutation *KRAS* G12D, ou l'ensemble des mutations *KRAS* ou *RAS.*

Autres altérations ciblables – Les fusions *NTRK* sont ciblables par le larotrectinib, l'entrectinib et le repotrectinib (Drilon 2018, Hong 2020, Doebele 2020, Solomon 2023). Le larotrectinib et l'entrectinib ont obtenu une AMM européenne pour le traitement de tumeurs solides avec fusion *NTRK*, mais ne sont pas remboursés en France pour les patients adultes. Les fusions *RET* peuvent être ciblées par le selpercatinib (Subbiah 2022). En raison de la très faible prévalence de ces altérations, < 1 % voire < 0,1 % (Boilève 2021, Westphalen 2019), les inhibiteurs respectifs n'ont été évalués que dans des essais de type « basket ». D'autres altérations géniques tumorales (*BRCA*, *MET, ERBB3, BAP1, MTAP, ARID1A, PIK3CA*…) n'ont pas fait à ce jour l'objet d'essais prospectifs publiés (Anh 2025).

La richesse des cancers biliaires en altérations génomiques tumorales accessibles à un ciblage thérapeutique, et les succès cliniques observés avec plusieurs thérapies ciblées, justifient un profilage moléculaire tumoral systématique des cancers biliaires avancés. Un tel profilage moléculaire devrait idéalement être réalisé au cours de la première ligne thérapeutique, pour pouvoir disposer des résultats au moment de la décision de traitement de deuxième ligne. En effet : 1) les altérations oncogéniques *drivers* surviennent en règle précocement au cours de l'oncogenèse tumorale, et persistent tout au long de l'évolution de la maladie (en l'absence d'une éventuelle pression de sélection thérapeutique par un traitement ciblé) (van de Haar 2021) ; 2) le délai de mise à disposition des résultats du profilage moléculaire tumoral expose au risque de ne plus pouvoir traiter un patient, en raison d'une altération de l'état général rapide si le profilage est effectué après progression tumorale, ce d'autant que le taux d'attrition des patients d'une ligne à la suivante est élevé dans les cancers biliaires avancés. Le profilage moléculaire tumoral doit permettre de détecter aussi bien les fusions (notamment *FGFR2*), idéalement par NGS ARN, que les mutations. Il doit être en mesure de détecter toutes les altérations d'intérêt thérapeutique selon la classification européenne ESCAT *(ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Target)* (Mosele 2024).

En l'absence de matériel tissulaire tumoral disponible et de possibilité de nouvelle biopsie, ou en cas d'échec du profilage moléculaire tumoral sur tissu, la recherche d'altérations moléculaires tumorales sur ADN circulant peut être envisagée, en notant toutefois que la sensibilité, bonne pour la détection des mutations (*IDH1, BRAF V600E…*) (Berchuck 2022, Csoma 2022, Lapin 2022), a été parfois rapportée comme moins bonne (jusqu'à 18 % seulement [Berchuck 2022]) pour celle des fusions/réarrangements. La recherche d'ADN tumoral circulant peut être aisément répétée et peut ainsi permettre la détection d'altérations moléculaires tumorales de résistance secondaire à un traitement ciblé (par exemple mutations de *FGFR2* après inhibiteur FGFR2) (Goyal 2017, Varghese 2021).

Si le profilage moléculaire n'est pas réalisé, la recherche d'un statut tumoral MSI/dMMR doit en tout état de cause être systématique compte tenu des perspectives d'immunothérapie, de même que la recherche d'une surexpression de HER2 en immunohistochimie.

Tableau 6. Principaux essais en deuxième ligne et au-delà.

Essai (référence)	Ligne de traitement	Traitements	Cible moléculaire	Résultats principaux
ABC-06 (Lamarca 2021)	2e	FOLFOX *vs* soins de support	-	SG : 6,2 *vs* 5,3 mois HR 0,69 [0,50-0,97], p=0,031
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020a)	2e ou 3e	Ivosidenib *vs* placebo	Mutations *IDH1* (~15 % CCih)	SSP : 2,7 *vs* 1,4 mois HR 0,37 [0,25-0,54], p<0,001
FIGHT-202 (Abou-Alfa 2020b)	≥ 2e	Pémigatinib	Réarrangements / fusions *FGFR2* (~15 % CCih)	Taux de RO : 37 % SSP : 7,0 mois [6,1-10,5] SG : 17,5 mois [14,4-22,9]
FOENIX-CCA2 (Goyal 2023)	≥ 2e	Futibatinib	Réarrangements / fusions *FGFR2* (~15 % CCih)	Taux de RO : 42 % SSP : 9,0 mois [6,9-13,1] SG : 21,7 mois [14,5-NE]
HERIZON-BTC-01 (Pant 2026)	≥ 2e	Zanidatamab	Surexpression / amplification *HER2* (~15 %, e.p. CCph/d/CVB)	Taux de RO : 41 % (6 %/52 %[a]) SSP : 5.5 mois (1,7/7,2 mois[a]) SG : 15.5 mois (5,2/18,1 mois[a])
ROAR (Subbiah 2020)	≥ 2e	Dabrafénib + tramétinib	Mutations *BRAF V600E* (5 % cancers biliaires)	Taux de RO : 47 %
KEYNOTE-158 (Maio 2022)	≥ 2e	Pembrolizumab	Statut *MSI/dMMR* (2 % cancers biliaires)	Taux de RO : 40,9 %

[a] Immunohistochimie HER2 2+/3+.
CC : cholangiocarcinomes. CCih : CC intra-hépatiques. CCph/d : CC péri-hilaires ou distaux. CVB : carcinomes de la vésicule biliaire. dMMR : déficience du système de réparation des mésappariements de bases de l'ADN. HR : hazard ratio. MSI : instabilité microsatellitaire. NE : non évaluable. RO : réponse objective. SG : survie globale. SSP : survie sans progression.

8.6. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

8.6.1. Résection chirurgicale & ablation

RÉFÉRENCES

Cholangiocarcinomes

- **Intra-hépatiques :** résection des segments hépatiques envahis, avec curage ganglionnaire quelle que soit la suspicion d'envahissement sur le bilan préopératoire ***(grade C)*.** Il est recommandé d'essayer d'obtenir une limite de

résection R0 avec une marge de 10 mm et d'obtenir au moins 6 ganglions dans le curage ganglionnaire.

- **Extra-hépatiques**
  - **Hile, tiers supérieur de la voie biliaire principale :** résection monobloc de la voie biliaire principale et de la convergence biliaire supérieure, hépatectomie incluant la résection des segments I et IVb, curage ganglionnaire pédiculaire ± résection/reconstruction veineuse ***(grade C).*** Il est recommandé d'essayer d'obtenir une limite de résection R0 et d'obtenir au moins 5 ganglions dans le curage ganglionnaire.
  - **Tiers moyen de la voie biliaire principale :** résection de la voie biliaire principale, curage ganglionnaire pédiculaire ***(grade C).***
  - **Tiers inférieur de la voie biliaire principale :** duodénopancréatectomie céphalique, curage ganglionnaire pédiculaire ***(grade C).***

Carcinomes de la vésicule biliaire

- **Tis, T1a :** cholécystectomie suffisante si vésicule biliaire retirée intacte. Curage ganglionnaire : non recommandé *(grade B)*.
- **T1b, T2 :** cholécystectomie, résection du lit vésiculaire (segments IVb-V) (tumeur envahissant uniquement le lit vésiculaire et < 20 mm), curage ganglionnaire pédiculaire *(grade B)*.
- **> T2 ou N+ :** bénéfice de la chirurgie non démontré. Cholécystectomie, résection de la VBP, résection des segments hépatiques envahis, curage ganglionnaire pédiculaire ± résection/reconstruction vasculaire *(grade C)*.

OPTIONS

Une ablation percutanée peut être envisagée pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques uniques < 3 cm sans maladie extra-hépatique si la résection chirurgicale n'est pas possible ***(grade B).***

Une radiothérapie stéréotaxique peut être discutée pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques < 5 cm sans maladie extra-hépatique si la résection chirurgicale et l'ablation percutanée ne sont pas possibles ***(grade C).***

ESSAI CLINIQUE

PRODIGE 118-PEHRICCA : essai de phase II non randomisé évaluant une combinaison CISGEM plus rilvegostomig (anticorps bispécifique anti-PD-1 et anti-TIGIT) péri-opératoire dans le cholangiocarcinome intra-hépatique résécable à haut risque de récidive (coordination : Pr Gaël Roth, CHU Grenoble). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07128290

8.6.2. Transplantation hépatique

RÉFÉRENCES

La transplantation hépatique dans le cadre d'un protocole pré-opératoire de type Mayo Clinic (radiochimiothérapie, laparotomie/laparoscopie exploratrice) est

admise en cas de cholangiocarcinome péri-hilaire ≤ 3 cm et N0 non résécable ***(grade B).*** Elle n'est pas validée pour les cholangiocarcinomes péri-hilaires résécables ni pour les autres cancers biliaires.

ESSAI CLINIQUE

RIS-TH : étude multicentrique prospective de stratégie associant chimiothérapie, radiothérapie interne sélective puis transplantation pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques non résécables (coordination : Pr Mohamed Bouattour, CHU Beaujon, Clichy).
https://clinicaltrials.gov/study/NCT06910722

8.6.3. Traitement néo-adjuvant et adjuvant

RÉFÉRENCES

En l'absence d'essai randomisé positif en population occidentale, un traitement néo-adjuvant, qui n'est envisagé que pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, ne devrait être réalisé que dans le cadre d'un essai clinique.

Une confirmation cytologique ou histologique préalable est indispensable avant un éventuel traitement néo-adjuvant.

Une résection ou une ablation à visée curative doit être discutée en cas de réponse à un traitement néo-adjuvant d'un cholangiocarcinome intra-hépatique initialement inopérable ***(grade C).***

Une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pendant 24 semaines (8 cycles) peut être proposée après résection chirurgicale R0 ou R1 d'un cancer vésiculaire avec envahissement de la musculeuse (> pT1) ou d'un cholangiocarcinome intra-hépatique, péri-hilaire ou distal, sous réserve d'un état général conservé (indice de performance 0-1) et d'un délai postopératoire n'excédant pas 16 semaines ***(grade B).*** La recherche préalable d'un déficit constitutionnel en DPD est recommandée, par phénotypage (dosage de l'uracilémie) ***(accord d'experts)*** (HAS 2018). En cas de déficit en DPD partiel, un ajustement des doses de capécitabine est recommandé. En cas de déficit complet, la capécitabine est contre-indiquée.

Il n'est pas recommandé d'utiliser une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine seule ou en association.

OPTIONS

La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de récidive élevé après résection d'un cholangiocarcinome intra-hépatique (cf. chapitre 8.3.5 et Tableau 3) peut faire discuter un traitement néo-adjuvant en réunion de concertation pluridisciplinaire ***(accord d'experts).***

Une radiochimiothérapie adjuvante, avec capécitabine et en clôture après 4 à 6 mois de chimiothérapie adjuvante par capécitabine, peut être discutée en cas de

résection R1 pour les cholangiocarcinomes péri-hilaires et distaux et les cancers de la vésicule biliaire ***(avis d'experts).***

Génotypage du gène *DPYD* si uracilémie anormale ***(accord d'experts)*.**

ESSAIS CLINIQUES

PRODIGE S7 SIROCHO : essai de phase II randomisé comparant radiothérapie interne sélective plus capécitabine à la chirurgie d'emblée des cholangiocarcinomes intra-hépatiques opérables à risque de marge positive (coordination : Pr Julien Edeline, CLCC Eugène Marquis, Rennes). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05265208

PRODIGE 118-PEHRICCA : essai de phase II non randomisé évaluant une combinaison CISGEM plus rilvegostomig (anticorps bispécifique anti-PD-1 et anti-TIGIT) péri-opératoire dans le cholangiocarcinome intra-hépatique résécable à haut risque de récidive (coordination : Pr Gaël Roth, CHU Grenoble). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07128290

8.6.4. Traitements palliatifs

(Cf. Figure 3).

8.6.4.1. Première ligne

RÉFÉRENCES

Soins oncologiques de support : cf. chapitre 20.1 du TNCD : https://www.afsos.org/referentiels-recommandations/decouvrir-tous-les-referentiels/

Drainage biliaire (endoscopique et/ou percutané) recommandé si ictère ***(grade A).***

Traitement systémique : selon indice de performance ECOG/OMS (et fonction hépatique) :

- Indice de performance ECOG/OMS 0-1 : CISGEM plus durvalumab ou pembrolizumab (AMM européenne et remboursement) ***(grade A)*** : 8 cycles maximum, puis :
  - poursuite du durvalumab seul toutes les 4 semaines jusqu'à progression ou
  - poursuite du pembrolizumab pour un maximum de 2 ans soit 35 cycles, seul ou associé à la gemcitabine
- Indice de performance ECOG/OMS 2 : gemcitabine (ou CISGEM) ***(grade B)***
- Indice de performance ECOG/OMS 3-4 et/ou insuffisance hépatique : soins de support exclusifs ***(accord d'experts)***

Portrait moléculaire tumoral systématique ***(grade B)*,** quelle que soit la localisation tumorale, à réaliser dès le traitement de première ligne (voire avant pour orientation vers des essais cliniques), comportant :

- Phénotype MMR par immunohistochimie, et confirmation du statut MSI en biologie moléculaire si phénotype dMMR
- Phénotype HER2 en immunohistochimie
- Panel NGS (ADN ou ARN) incluant la recherche de mutations tumorales ciblables (obligatoirement *IDH1, BRAF, KRAS* et idéalement élargi pour inclusion dans des essais thérapeutiques [chez des patients éligibles] : *IDH2, NRAS*, recherche d'une délétion bi-allélique de *MTAP…*)
- Recherche de fusions/réarrangements (ARN) incluant obligatoirement les gènes *FGFR2* et *NTRK*.

En cas d'altération moléculaire ciblable par un traitement hors AMM et non accessible via une AAP ou une autorisation d'accès compassionnel (AAC), ou en cas d'altérations moléculaires multiples, les résultats moléculaires devront être discutés et validés en réunion de concertation pluridisciplinaire, idéalement moléculaire ***(accord d'experts)*.**

OPTIONS

Si contre-indication :
- Au cisplatine : GEMOX *(**grade B)***
- A la gemcitabine : CAPOX ***(grade B).*** Recherche d'un déficit constitutionnel en DPD alors recommandée, par phénotypage (dosage de l'uracilémie) ***(accord d'experts)*** (HAS 2018). En cas de déficit en DPD partiel : ajustement des doses de capécitabine recommandé ; complet : capécitabine contre-indiquée.
  A noter l'absence de résultats d'essais prospectifs randomisés sur l'association de ces chimiothérapies alternatives au durvalumab ou au pembrolizumab.
- Au CISGEM : pémigatinib si fusion/réarrangement *FGFR2*.

En l'absence de matériel tissulaire tumoral disponible et de possibilité de nouvelle biopsie, ou en cas d'échec du profilage moléculaire tumoral sur tissu, la recherche d'altérations moléculaires tumorales sur ADN circulant peut être envisagée ***(accord d'experts)*.**

<u>Traitements locaux</u>

Les traitements intra-artériels hépatiques (radiothérapie interne sélective, chimio-embolisation, chimiothérapie) et la radiothérapie stéréotaxique peuvent être discutés en cas de cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable (ou chez un patient non opérable) sans maladie extra-hépatique ***(grade C).*** Le choix de la technique dépend de leur disponibilité et de l'expertise locale. Les traitements intra-artériels hépatiques seront combinés à une chimiothérapie systémique ***(avis d'experts).*** Il n'est pas recommandé de réaliser :
- un traitement intra-artériel ou une radiothérapie externe pour les autres cancers biliaires ;
- un traitement intra-artériel seul si les traitements standards sont possibles.

Une résection chirurgicale ou une ablation percutanée devront être discutées en cas de réponse tumorale d'une maladie initialement non résécable.

8.6.4.2. En deuxième ligne et au-delà

RÉFÉRENCES

Soins oncologiques de support : cf. chapitre 20.1 du TNCD : https://www.afsos.org/referentiels-recommandations/decouvrir-tous-les-referentiels/

Traitement systémique

Si altération moléculaire tumorale ciblable (ESCAT I-II [Mateo 2018, Mosele 2020]) et indice de performance ECOG/OMS 0-2 (et fonction hépatique conservée), traitement ciblé recommandé en première intention, selon l'accessibilité :

- Participation à un essai clinique si disponible
- Mutation *IDH1* (ESCAT I-A) : ivosidénib (remboursé) ***(grade A)***
- Fusion/réarrangement *FGFR2* (ESCAT I-B) : pémigatinib (remboursé), futibatinib (remboursé) ***(grade B)***
- Surexpression *HER2* 3+ en immunohistochimie (ESCAT I-C) : zanidatamab (AMM européenne, disponible en AAP) ***(grade B)***
- Mutation *BRAF* V600E (ESCAT I-B) : dabrafénib plus tramétinib *(grade B)* (non remboursé, pas d'AAP ni AAC)
- Statut MSI/dMMR : pembrolizumab (ESCAT I-C) (en l'absence de traitement comportant le durvalumab ou le pembrolizumab en première ligne) (non remboursé ni disponible en AAC ou AAP) ***(grade B)***
- Fusion *NTRK* : entrectinib ou larotrectinib (ESCAT I-C) (non remboursés, pas d'AAP ni AAC) ***(grade B)***
- Fusion *RET* : selpercatinib (AMM Européenne, non remboursé, pas d'AAP ni AAC) ***(grade B)***

Répertoire des molécules en accès dérogatoire (AAP, AAC…) :
https://oncoaccess.sfpo.com/
https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire

En l'absence d'altération moléculaire tumorale ciblable identifiée : selon indice de performance ECOG/OMS (et fonction hépatique) :

- Indice de performance ECOG/OMS 0-1 :
  - Essai clinique (notamment orienté par portrait moléculaire tumoral ou statut MSI/dMMR)
  - Deuxième ligne : FOLFOX (après première ligne par CISGEM ou gemcitabine) ***(grade A)***
  - Pas de standard de chimiothérapie au-delà de la deuxième ligne
- Indice de performance ECOG/OMS 2 : fluoropyrimidine seule **(grade C)**
- Indice de performance ECOG/OMS 3-4 et/ou insuffisance hépatique : soins de support exclusifs ***(accord d'experts)*.**
- Si chimiothérapie avec fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) : recherche d'un déficit constitutionnel en DPD recommandée, par phénotypage (dosage de l'uracilémie) ***(accord d'experts)*** (HAS 2018). En cas de déficit en DPD :
  - Partiel : ajustement des doses de 5FU ou capécitabine recommandé

- Complet : 5FU ou capécitabine contre-indiqué.

OPTIONS

- En deuxième ligne, si indice de performance ECOG/OMS 0-1 et fonction hépatique préservée, en cas de contre-indication au FOLFOX : FOLFIRI, fluoropyrimidine seule ou irinotécan seul ***(avis d'experts).***
- Surexpression/amplification HER2 (ESCAT I-C) : options thérapeutiques (non remboursées) hors zanidatamab : trastuzumab-deruxtécan, combinaisons FOLFOX-trastuzumab (pas d'accord consensuel du groupe du travail en l'absence de données en population occidentale), trastuzumab-pertuzumab, ou trastuzumab-tucatinib.

Traitements locaux

Les traitements intra-artériels hépatiques (radiothérapie interne sélective, chimio-embolisation, chimiothérapie) et la radiothérapie stéréotaxique peuvent être discutés en cas de cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable (ou chez un patient non opérable) en traitement de recours après échec des traitements standards systémiques en l'absence de progression extra-hépatique ***(grade C).*** Il n'est pas recommandé de proposer un traitement intra-artériel hépatique pour les autres cancers biliaires. Le choix de la technique dépend de leur disponibilité et de l'expertise locale. Une résection chirurgicale ou une ablation percutanée devront être discutées en cas de réponse tumorale d'une maladie initialement non résécable.

ESSAIS CLINIQUES

PRODIGE 78 SAFIR ABC10 : essai randomisé de phase III comparant, après 3 mois de chimiothérapie de première ligne par CISGEM +/- durvalumab ou pembrolizumab, la poursuite de ce traitement à la médecine de précision moléculaire (ciblant mutations *IDH1, BRAF V600E,* fusions/réarrangements ou mutations *FGFR2,* surexpression ou mutations *HER2)* (coordination : Dr David Malka, Institut Montsouris, Paris).
https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615818

PRODIGE 110 SEVILLA : essai randomisé de phase II comparant l'ivonescimab (anticorps bispécifique anti-PD-1 et anti-VEGF) au FOLFOX en deuxième ligne de traitement, chez des patients sans altération moléculaire précédemment inclus dans l'essai SAFIR ABC10 (coordination : Pr Julien Edeline, CLCC Eugène Marquis, Rennes).
https://clinicaltrials.gov/study/NCT06529718

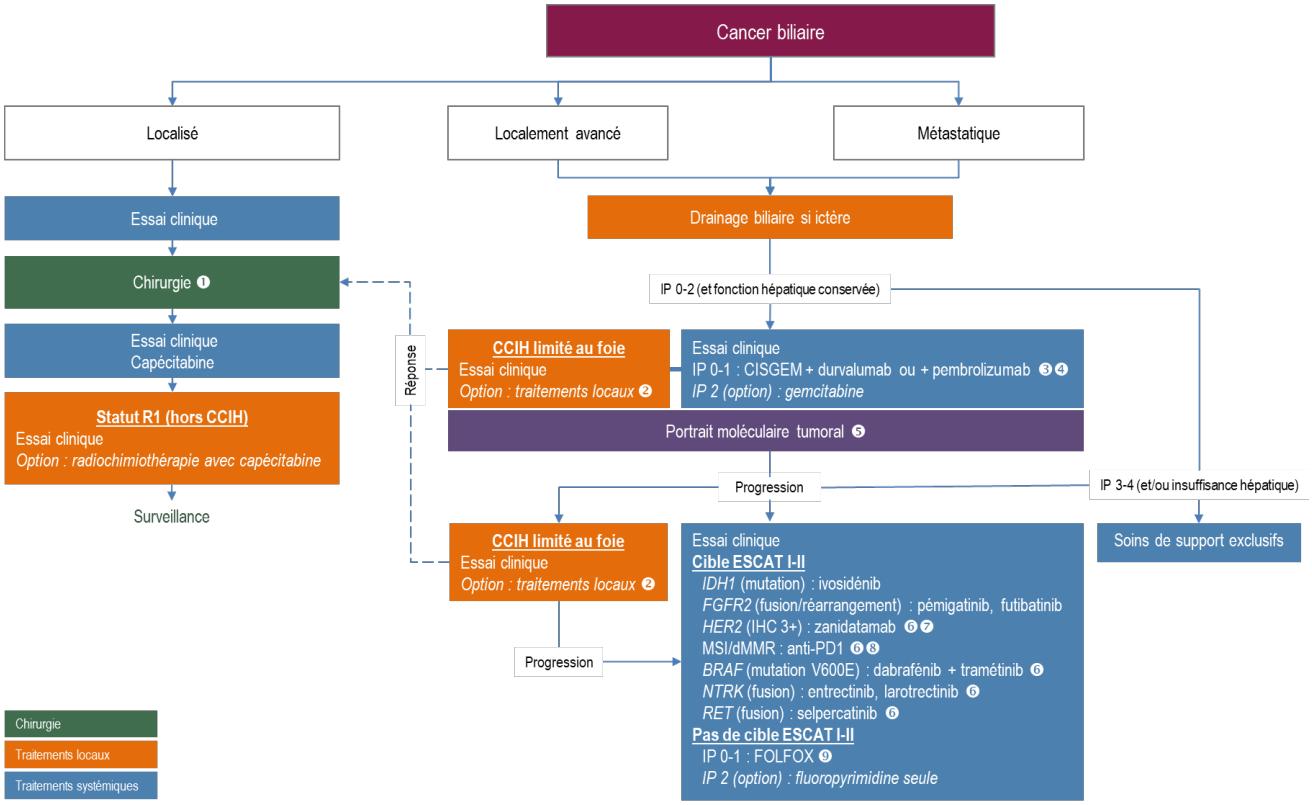
PRODIGE 121 CROCOBIL : essai randomisé de phase II/III comparant le mitazalimab (agoniste CD40) en association avec le mFOLFOX par rapport au mFOLFOX seul en deuxième ligne de traitement des cancers biliaires avancés (coordination : Dr Matthieu Delaye, Institut Curie, Paris).
https://clinicaltrials.gov/study/NCT07437287

Figure 3. Cancers biliaires : algorithme thérapeutique.

AAP : autorisation d'accès précoce. AAC : autorisation d'accès compassionnel. CCIH : cholangiocarcinome intra-hépatique. CISGEM : cisplatine-gemcitabine. ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*. IHC : immunohistochimie. IP : indice de performance.

1. Devront être pris en considération : la nécessité d'un drainage biliaire préopératoire ; l'évaluation du futur foie restant ; une chirurgie complémentaire en cas de cancer incident de la vésicule biliaire de stade ≥ T1b.
   En cas de cytologie/histologie négative à deux reprises, devant un tableau clinique et radiologique évocateur de cholangiocarcinome péri-hilaire ou distal et après cholangioscopie et dosage des IgG4, la prise en charge chirurgicale ne devra pas être retardée en cas de tumeur résécable.
   La transplantation hépatique dans le cadre d'un protocole préopératoire de type Mayo Clinic (radiochimiothérapie, laparotomie/laparoscopie exploratrice) est admise en cas de cholangiocarcinome péri-hilaire ≤ 3 cm N0 non résécable ***(grade B)*****.**
   Une ablation percutanée peut être envisagée pour les CCIH uniques < 3 cm sans maladie extra-hépatique si la résection chirurgicale n'est pas possible ***(grade B)*****.**
   Une radiothérapie stéréotaxique peut être discutée pour les CCIH < 5 cm sans maladie extra-hépatique si résection chirurgicale et ablation percutanée ne sont pas possibles ***(grade C)*****.**
2. Les traitements intra-artériels hépatiques (radiothérapie interne sélective, chimio-embolisation, chimiothérapie) et la radiothérapie stéréotaxique peuvent être discutés en cas de CCIH non résécable (ou chez un patient non opérable) sans maladie extra-hépatique ***(grade C)*****.** Les traitements intra-artériels hépatiques seront combinés en première ligne à une chimiothérapie systémique ***(avis d'experts)*****.** Ils seront utilisés seuls en traitement de recours après échec des traitements standards systémiques en l'absence de progression extra-hépatique ***(grade C)*****.** Une résection chirurgicale ou une ablation percutanée devront être discutées en cas de réponse tumorale d'une maladie initialement non résécable.
3. En cas de cytologie/histologie négative à deux reprises, devant un tableau clinique et radiologique évocateur de cholangiocarcinome péri-hilaire/distal et après cholangioscopie et dosage des IgG4, la possibilité de débuter une chimiothérapie doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire ***(accord d'experts)*****.**
4. Si contre-indication au cisplatine : GEMOX ; à la gemcitabine : CAPO**X** ***(grade B)*** (à noter l'absence de résultats d'essais prospectifs randomisés sur l'association de ces alternatives au durvalumab ou au pembrolizumab) ; au CISGEM : pémigatinib si fusion/réarrangement *FGFR2* ***(grade B)*****.**
5. Portrait moléculaire tumoral systématique ***(grade B)*****,** à réaliser dès le traitement de première ligne (voire avant pour orientation vers essais cliniques), comportant :
   - Phénotype MMR par immunohistochimie, et confirmation du statut MSI en biologie moléculaire si phénotype dMMR
   - Phénotype HER2 en immunohistochimie
   - Panel NGS (ADN ou ARN) incluant la recherche de mutations tumorales ciblables (obligatoirement *IDH1*, *BRAF*, *KRAS,* et idéalement élargi [chez des patients éligibles] pour inclusion dans des essais thérapeutiques : *IDH2*, *NRAS*, recherche d'une délétion bi-allélique de *MTAP*…)
   - Recherche de fusions/réarrangements (ARN) incluant obligatoirement les gènes *FGFR2* et *NTRK*.

   En l'absence de matériel tissulaire tumoral disponible et de possibilité de nouvelle biopsie, ou en cas d'échec du profilage moléculaire tumoral sur tissu, la recherche d'altérations moléculaires tumorales sur ADN circulant peut être envisagée ***(accord d'experts)*****.**
   En cas d'altération moléculaire ciblable par un traitement hors AMM et non accessible via une AAP ou AAC, ou en cas d'altérations moléculaires multiples, les résultats moléculaires devront être discutés et validés en réunion de concertation pluridisciplinaire, idéalement moléculaire ***(accord d'experts)*****.**
6. Non remboursé. Accessible via une AAP. Autres options (non remboursées) en cas de surexpression/amplification *HER2* : trastuzumab-deruxtécan, combinaisons FOLFOX-trastuzumab (pas d'accord consensuel du groupe du travail en l'absence de données en population occidentale), trastuzumab-pertuzumab, ou trastuzumab-tucatinib.
7. En l'absence de traitement par anti-PD1/PDL1 en première ligne.
8. Option si contre-indication au FOLFOX : FOLFIRI, fluoropyrimidine seule ou irinotécan seul ***(avis d'experts)*****.**



8.7. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE

RÉFÉRENCES

L'intérêt d'une surveillance n'est pas démontré.
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.
Une surveillance ne doit être entreprise que chez un patient capable de tolérer le traitement de l'éventuelle récidive tumorale *(accord d'experts)*.

OPTIONS

Après résection à visée curative *(accord d'experts)* :
- Surveillance clinique et radiologique thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans,
- Autres examens (scintigraphie osseuse, TDM cérébrale…) : si signe d'appel.

Après drainage par prothèse biliaire *(accord d'experts)* :
- Surveillance clinique + bilirubinémie à J8 et J30 puis toutes les 6-8 semaines,
- Ou pas de surveillance systématique (échographie et tests hépatiques si récidive ictérique et/ou signes infectieux).

8.8. ANNEXE 1 : PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

Protocole	Molécules
Chimio(-immuno)thérapies	
Capécitabine	1250 mg/m² x2/j per os de J1 à J14, tous les 21 jours
CAPOX	Cycles de 21 jours : - Capécitabine 1000 mg/m² x2/j per os de J1 à J14 - Oxaliplatine 130 mg/m² en 2h IV à J1
CISGEM [a]	Cycles de 21 jours (maximum 8 cycles) : à J1 et J8 : - Cisplatine 25 mg/m² en 1h IV dans 1000 ml NaCl 0,9 % + KCl + MgSO4 puis 500 ml NaCl 0,9 %, puis - Gemcitabine 1 g/m² en 30 mn IV dans 250 ml NaCl 0,9 %
CISGEM [a] **+ durvalumab**	CISGEM (cf. supra), plus durvalumab : - 1500 mg IV à J1 tous les 21 jours pendant le CISGEM puis - 1500 mg IV seul tous les 28 jours
CISGEM [a] **+ pembrolizumab**	CISGEM (cf. supra), plus pembrolizumab : - 200 mg IV à J1 tous les 21 jours pendant le CISGEM puis - 200 mg IV à J1 tous les 21 jours (maximum 35 cycles), seul ou associé à la gemcitabine (administrée à J1 et J8 ; pas de maximum)
FOLFIRI	Cycles de 14 jours : - Irinotécan 180 mg/m² en 90 mn IV à J1 - Acide folinique [b] 400 mg/m² en 2h IV à J1 puis - 5-fluoro-uracile 400 mg/m² en bolus IV à J1 puis - 5-fluoro-uracile 2400 mg/m² en 46h IV
FOLFOX	Cycles de 14 jours : - Oxaliplatine 85 mg/m² en 2h IV à J1 - Acide folinique [b] 400 mg/m² en 2h IV à J1 puis - 5-fluoro-uracile 400 mg/m² en bolus IV à J1 puis - 5-fluoro-uracile 2400 mg/m² en 46h IV
Gemcitabine	Cycles de 28 jours : - Cycle 1 : 1 g/m² en 30 mn IV/semaine (ou 3 semaines sur 4) - Cycles suivants : 1 g/m² en 30 mn IV/semaine, 3 semaines sur 4
GEMOX	Cycles de 14 jours : - Gemcitabine 1 g/m² en 100 mn IV (10 mg/m²/mn) à J1 - Oxaliplatine 100 mg/m² (option : 85 mg/m²) en 2h IV à J2 (ou J1)
LV5FU2 simplifié	Cycles de 14 jours : - Acide folinique [b] 400 mg/m² en 2h IV à J1 puis - 5-fluoro-uracile 400 mg/m² en bolus IV à J1 puis - 5-fluoro-uracile 2400 mg/m² en 46h IV
Thérapies (et immunothérapies) ciblées (cibles)	
Futibatinib *(FGFR2)*	20 mg/j per os
Ivosidenib *(IDH1)*	500 mg/j per os
Pembrolizumab *(MSI/dMMR)*	200 mg IV tous les 21 jours, ou 400 mg IV tous les 42 jours
Pémigatinib *(FGFR2)*	13,5 mg/j per os de J1 à J14, tous les 21 jours
Zanidatamab *(HER2)*	20 mg/kg IV tous les 14 jours

IV : intraveineuse.

[a] Ne nécessite pas d'hospitalisation complète ni d'hyperhydratation IV.

[b] Ou acide L-folinique 200 mg/m².

8.9. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020a;21:796-807.

Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2020b;21:671-84.

Adamus N, Edeline J, Henriques J, et al. First-line chemotherapy with selective internal radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: The French ACABi GERCOR PRONOBIL cohort. JHEP Rep 2024;7:101279.

Akkus E, Cammarota A, Izquierdo-Sanchez L, et al. Epidemiology, clinical, molecular features, and prognosis of early-onset biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. JHEP Rep 2025;8:101613.

Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of meta-analyses. Am J Gastroenterol 2017;112:260-73.

Almadi MA, Barkun A, Martel M. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc 2016;83:852-3.

Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA Cancer J Clin 2017;67:93-9.

Andrasina T, Rohan T, Panek J, et al. The combination of endoluminal radiofrequency ablation and metal stent implantation for the treatment of malignant biliary stenosis – Randomized study. Eur J Radiol. 2021;142:109830.

André T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol 2004;15:1339-43.

Ahn D, Ulrich A, Park W, et al. A phase II study of olaparib in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (aBTC) with aberrant homologous recombinant repair (HRR) mutations. Ann Oncology 2025;36(suppl 1):S102-S103.

Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020;17:557-88.

Banales JM, Rodrigues PM, Affò S, et al. Cholangiocarcinoma 2026: status quo, unmet needs and priorities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2026;23:65-96.

Barkay O, Mosler P, Schmitt CM, et al. Effect of endoscopic stenting of malignant bile duct obstruction on quality of life. J Clin Gastroenterol 2013;47:526-31.

Bekaii-Saab TS, Melisi D, Wilmink H, et al. Pemigatinib for unresectable or metastatic cholangiocarcinoma with fibroblast growth factor receptor-2 rearrangement: results from the phase 3 FIGHT-302 trial. J Clin Oncol 2026;sous presse.

Ben-Aharon I, van Laarhoven HWM, Fontana E, Obermannova R, Nilsson M, Lordick F. Early-onset cancer in the gastrointestinal tract iIs on the rise - Evidence and implications. Cancer Discov 2023;13:538-51.

Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:2617-22.

Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN Guidelines® insights: biliary tract cancers, version 2.2023. J Natl Compr Canc Netw 2023;21:694-704.

Berchuck JE, Facchinetti F, DiToro DF, et al. The clinical landscape of cell-free DNA alterations in 1671 patients with advanced biliary tract cancer. Ann Oncol 2022;33:1269-83.

Bird N, Elmasry M, Jones R, et al. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma. Br J Surg 2017;104:418-25.

Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 1975;140:170-8.

Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021;45:101590.

Boilève A, Verlingue L, Hollebecque A, Boige V, Ducreux M, Malka D. Rare cancer, rare alteration: the case of NTRK fusions in biliary tract cancers. Expert Opin Investig Drugs 2021;30:401-9.

Boleslawski E, Piedvache C, Boudjema K, et al. Should liver transplantation be considered for resectable perihilar cholangiocarcinoma? Preliminary results from the TRANSPHIL french randomized controlled trial. ESAL Liver Cancer Summitt, Paris, 2025. Abstract OS-8.

Boudjema K, Sulpice L, Garnier S, Bretagne J-F, Gandon Y, Rohou T. A simple system to predict perihilar cholangiocarcinoma resectability. J Gastrointest Surg 2013;17:1247-56.

Bouvier V, Cariou M, Bouvier AM, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Vésicule et voies biliaires. Institut National du Cancer, Mars 2021. https://www.santepubliquefrance.fr/docs/enquetesetudes/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-vesicule-et-voies

Bray F, Laversanne M, Sung H,et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74:229-63.

Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, et al. Long-term outcomes and exploratory analyses of the randomized Phase III BILCAP study. J Clin Oncol 2022;40:2048-57.

Brusset B, Jacquemin M, Teyssier Y, et al. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma does not preclude biopsy before treatment. JHEP Rep 2023;6:100957.

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.

Burnett AS, Calvert TJ, Chokshi RJ. Sensitivity of endoscopic retrograde cholangiopancreatography standard cytology: 10-y review of the literature. J Surg Res 2013;184:304-11.

Cambridge WA, Fairfield C, Powell JJ, et al. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2021;273:240-50.

Cao YW, Lin JL, Chen DQ, et al. DynaCT biliary reconstruction via a 3D C-arm cholangiography system: clinical application in hepatolithiasis. Br J Radiol 2025;98:1428-35.

Castro FA, Koshiol J, Hsing AW, Devesa SS. Biliary tract cancer incidence in the United States-Demographic and temporal variations by anatomic site: Biliary tract cancer incidence in the US by anatomic site. Int J Cancer 2013;133:1664-71.

Cereda S, Milella M, Cordio S, et al. Capecitabine with/without mitomycin C: results of a randomized phase II trial of second-line therapy in advanced biliary tract adenocarcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2016;77:109-14.

Chascsa DM, Lindor KD. Cancer risk, screening and surveillance in primary sclerosing cholangitis. Minerva Gastroenterol Dietol 2019;65:214-28.

Chen JS, Hsu C, Chiang NJ, et al. A KRAS mutation status-stratified randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin alone or in combination with cetuximab in advanced biliary tract cancer. Ann Oncol 2015;26:943-9.

Choi IS, Kim KH, Lee JH, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. Eur J Cancer 2021;154:288-95.

Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2020;72:95-103.

Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:681-90.

Conway AM, Morris GC, Smith S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma hidden within cancer of unknown primary. Br J Cancer 2022;127:531-40.

Csoma SL, Bedekovics J, Veres G, et al. Circulating cell-free DNA-based comprehensive molecular analysis of biliary tract cancers using next-generation sequencing. Cancers (Basel) 2022;14:233.

Curcio G, Traina M, Mocciaro F. Intraductal aspiration: a promising new tissue-sampling technique for the diagnosis of suspected malignant biliary strictures. Gastrointest Endosc 2012;75:798-804.

Darwish Murad S, Kim WR, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. Gastroenterology 2012;143:88-98.e3; quiz e14.

de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, et al. Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors. Cancer 1992;69:60-5.

de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. J Clin Oncol 2011;29:3140-5.

De Michele S, Remotti HE, Del Portillo A, Lagana SM, Szabolcs M, Saqi A. SATB2 in neoplasms of lung, pancreatobiliary, and gastrointestinal origins. Am J Clin Pathol 2021;155:124-32.

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. http://www.santepubliquefrance.fr

Delaye M, Grenier B, Lièvre A, Neuzillet C. Intrahepatic cholangiocarcinoma trends and treatment lines: real-world evidence from the French National Hospital Discharge database. ESMO Gastrointest Oncol 2025;8:100152.

Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology 2011;53:1363-71.

Dickson PV, Behrman SW. Distal cholangiocarcinoma. Surg Clin North Am 2014;94:325-42.

Dixon E, Vollmer CM, Sahajpal A, et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. Ann Surg 2005;241:385-94.

Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282. Errata in: Lancet Oncol 2020;21:e70,

Lancet Oncol 2020;21:e341, Lancet Oncol 2020;21:e372, Lancet Oncol 2021;22:e428.

Dokmak S, Ftériche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. HPB (Oxford) 2013;15:908-15.

Doussot A, Gonen M, Wiggers JK, et al. Recurrence patterns and disease-free survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: preoperative and postoperative prognostic models. J Am Coll Surg 2016;223:493-505.

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-9.

Dumonceau J-M, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. Endoscopy 2018;50:910-30.

Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. Br J Surg 2018;105:192-202.

Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A randomized Phase III study. J Clin Oncol 2019;37:658-67.

Edeline J, Hirano S, Bertaut A, et al. Individual patient data meta-analysis of adjuvant gemcitabine-based chemotherapy for biliary tract cancer: combined analysis of the BCAT and PRODIGE-12 studies. Eur J Cancer 2022;164:80-87.

Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. Cancer Treat Rev 2021;99:102258.

Edeline J, Bridgewater J, Campillo-Gimenez B, et al. Chemotherapy with or without selective internal radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: Data from clinical trials. Hepatology 2024;79:96-106.

Endo I, Shimada H, Tanabe M, et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gallbladder cancer. J Gastrointest Surg 2006;10:999-1007.

Engineer R, Goel M, Ostwal V, et al. A phase III randomized clinical trial evaluating perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB). J Clin Oncol 2025;43(16_suppl):4007.

Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJW, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. Br J Surg 2008;95:727-34.

Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. Ann Surg 2011;254:824-9; discussion 830.

Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles. Cell Rep 2017;18:2780-94.

Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. Cancer Med 2014;3:1502-11.

Foti G, Ascenti G, Agostini A, et al. Dual-energy CT in oncologic Imaging. Tomography 2024;10:299-319.

Frakulli R, Buwenge M, Macchia G, et al. Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: a systematic review. Br J Radiol 2019;92:20180688.

Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. World J Surg 2011;35:1887-97.

Gao DJ, Yang JF, Ma SR, et al. Endoscopic radiofrequency ablation plus plastic stent placement versus stent placement alone for unresectable extrahepatic biliary cancer: a multicenter randomized controlled trial. Gastrointest Endosc. 2021;94:91-100.

Gerges C, Beyna T, Tang RSY, et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy sampling versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized, multicenter trial (with video). Gastrointest Endosc 2020;91:1105-13.

Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. Ann Surg 2008;247:104-8.

Goetze TO, Paolucci V. Use of retrieval bags in incidental gallbladder cancer cases. World J Surg 2009;33:2161-5.

Goetze TO, Vogel A, Pratschke J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone followed adjuvant therapy in biliary tract cancer: Final results from the phase III AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial. J Clin Oncol 2025;43(16 suppl):4008 (abstract).

Goyal L, Saha SK, Liu LY, et al. Polyclonal secondary FGFR2 mutations drive acquired resistance to FGFR inhibition in patients with FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma. Cancer Discov 2017;7:252-63.

Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med 2023;388:228-39.

Grandadam S, Compagnon P, Arnaud A, et al. Role of preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma type III. Ann Surg Oncol 2010;17:3155-61.

Haffner I, Schierle K, Raimúndez E, et al. HER2 expression, test deviations, and their impact on survival in metastatic gastric cancer: results from the prospective multicenter VARIANZ study. J Clin Oncol 2021;39:1468-78.

Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. J Clin Oncol 2013;31:217-23.

Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. Lancet Oncol 2023;24:772-82.

HAS. Avis n°2018.0053/AC/SEAP du 28 novembre 2018 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS de méthodes de recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase [Internet]. Haute Autorité de Santé 2018 [cited 2019 Oct 15]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891062/fr/avis-n2018-0053/ac/seap-du-28-novembre-2018-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase

Hawkins MA, Valle JW, Wasan HS, et al. Addition of stereotactic body radiotherapy (SBRT) to systemic chemotherapy in locally advanced cholangiocarcinoma (CC) (ABC-07): Results from a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2024;42(suppl_16):4006 (abstract).

Hemminki K, Li X. Familial liver and gall bladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. Gut 2003;52:592-6.

Hong W, Sun X, Zhu Q. Endoscopic stenting for malignant hilar biliary obstruction: should it be metal or plastic and unilateral or bilateral? Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25:1105-12.

Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020;21:531-40.

Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:1934-40.

Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. Int J Cancer 2007;121:832-8.

Hu JH, Tang JH, Lin CH, Chu YY, Liu NJ. Preoperative staging of cholangiocarcinoma and biliary carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. J Investig Med 2018;66:52-61.

Huang X, Yang J, Li J, Xiong Y. Comparison of magnetic resonance imaging and 18-fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with cholangiocarcinoma. Medicine 2020;99:e20932.

Hyung J, Kim B, Yoo C, et al. Clinical benefit of maintenance therapy for advanced biliary tract cancer patients showing no progression after first-line gemcitabine plus cisplatin. Cancer Res Treat 2019;51:901-9.

Hyung J, Kim I, Kim KP, et al. Treatment with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for patients with previously treated metastatic biliary tract cancer: The Phase 2b NIFTY randomized clinical trial. JAMA Oncol 2023;9:692-9.

World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases

Ikeda M, Nakachi K, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 versus observation in curatively resected biliary tract cancer: A phase III trial (JCOG1202: ASCOT). J Clin Oncol 2022;40(4_suppl):382-382.

Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. J Hepatol 2022;76:1109-21.

Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. J Gastrointest Oncol 2016;7:797-803.

Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2001;234:507-17; discussion 517-9.

Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol 2021a;22:1290-300.

Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021b;6:803-15.

Javle M, Lee S, Azad NS, et al. Temporal changes in cholangiocarcinoma incidence and mortality in the United States from 2001 to 2017. Oncologist 2022;27:874-83.

Jensen MD, West J, Weber B, Mortensen FV, Jepsen P. Cholangiocarcinoma in Denmark: Time-trends in incidence and mortality. JHEP Rep 2025;7:101493.

Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: recent advances and challenges. Radiology 2018;288:7-13.

Juntermanns B, Kaiser GM, Reis H, et al. Klatskin-mimicking lesions: still a diagnostical and therapeutical dilemma? Hepatogastroenterology 2011;58:265-9.

Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, et al. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma. Cancer Discov 2017;7:1116-35.

Kamisawa T, Kaneko K, Itoi T, Ando H. Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:610-8.

Kang H, Chung MJ, Cho IR, et al. Efficacy and safety of palliative endobiliary radiofrequency ablation using a novel temperature-controlled catheter for malignant biliary stricture: a single-center prospective randomized phase II TRIAL. Surg Endosc 2021;35:63-73.

Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Goto H, Hirooka Y. Transpapillary biliary forceps biopsy to distinguish benign biliary stricture from malignancy: how many tissue samples should be obtained? Dig Endosc 2012;24 Suppl 1:22-7.

Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1853-65.

Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int 2019;39 Suppl 1:19-31.

Kilander C, Lagergren J, Ljung R, Sadr-Azodi O. The population based incidence and mortality of biliary tract cancer in Sweden. Cancer Epidemiol 2018;56:14-20.

Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. Ann Oncol 2019;30:788-95.

Kim YY, Yeom SK, Shin H, et al. Clinical staging of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: computed tomography versus magnetic resonance imaging. Hepatol Commun 2021;5:2009-18.

Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. Ann Surg 2001;233:385-92.

Kluge R, Schmidt F, Caca K, et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. Hepatology 2001;33:1029-35.

Kobayashi M, Ryozawa S, Araki R, et al. Investigation of factors affecting the sensitivity of bile duct brush cytology. Intern Med Tokyo Jpn 2019;58:329-35.

Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. Br J Surg 2000;87:418-22.

Koshiol J, Wozniak A, Cook P, et al. Salmonella enterica serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and metaanalysis. Cancer Med 2016;5:3310-35.

Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2019;71:115-29.

Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2021;22:690-701.

Laquière A, Boustière C, Leblanc S, Penaranda G, Désilets E, Prat F. Safety and feasibility of endoscopic biliary radiofrequency ablation treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma. Surg Endosc 2016;30:1242-8.

Lapin M, Huang HJ, Chagani S, et al. Monitoring of dynamic changes and clonal evolution in circulating tumor DNA from patients with IDH-mutated cholangiocarcinoma treated with isocitrate dehydrogenase inhibitors. JCO Precis Oncol 2022;6:e2100197.

Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Br J Surg 2018;105:839-47.

Lebeaud A, Antoun L, Paccard JR, et al. Management of biliary tract cancers in early-onset patients: A nested multicenter retrospective study of the ACABI GERCOR PRONOBIL cohort. Liver Int 2024;44:1886-99.

Lee H, Choi DW, Park JY, et al. Surgical strategy for T2 gallbladder cancer according to tumor location. Ann Surg Oncol 2015;22:2779-86.

Lee JH, Salem R, Aslanian H, Chacho M, Topazian M. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration of unexplained bile duct strictures. Am J Gastroenterol 2004;99:1069-73.

Lee SE, Jang JY, Kim SW, et al. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea. Ann Surg Oncol 2014;21:3654-60.

Lee CK, Chon HJ, Cheon J, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14). Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:56-65.

Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. Dig Dis Sci 2005;50:1734-40.

Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis:

evidence for a metaplasiadysplasia-carcinoma sequence. Am J Surg Pathol 2007;31:907-13.

Li ZM, Wu ZX, Han B, et al. The association between BMI and gallbladder cancer risk: a meta-analysis. Oncotarget 2016;7:43669-79.

Liu Z, Alsaggaf R, McGlynn KA, et al. Statin use and reduced risk of biliary tract cancers in the UK Clinical Practice Research Datalink. Gut 2019;68:1458-64.

Lopera JE, Soto JA, Múnera 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.

Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Ann Oncol 2022;33:929-38.

Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? Ann Surg Oncol 2012;19:409-17.

Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:819-28.

Marcano-Bonilla L, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Aspirin, statins, non-aspirin NSAIDs, metformin, and the risk of biliary cancer: A Swedish population-based cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2022;31:804-10.

Martin RC, Rocha F, Simo K, Crocenzi T, Scoggins CR. Drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) therapy of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) with concomitant systemic gemcitabine and cisplatin (Gem-Cis). Ann Surg Oncol 2020;20(suppl1):S21.

Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit Busset M, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. Br J Cancer 2019;120:165-71.

Mehmood S, Loya A, Yusuf MA. Biliary brush cytology revisited. Acta Cytol 2016;60:167-72.

Moehler M, Maderer A, Schimanski C, et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. Eur J Cancer 2014;50:3125-35.

Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. Ann Oncol 2019;30:1950-8.

Moryoussef F, Sportes A, Leblanc S, Bachet JB, Chaussade S, Prat F. Is EUS-guided drainage a suitable alternative technique in case of proximal biliary obstruction? Therap Adv Gastroenterol 2017;10:537-44.

Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2024;35:588-606.

Nagino M, Nimura Y, Nishio H, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. Ann Surg 2010;252:115-23.

Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology 2020;76:182-8.

Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;401:195-203.

Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. Nat Genet 2015;47:1003-10.

Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y, et al. Tucatinib and trastuzumab for previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic biliary tract cancer (SGNTUC-019): A Phase II basket study. J Clin Oncol 2023:JCO2300606. doi: 10.1200/JCO.23.00606.

Navaneethan U, Hasan MK, Lourdusamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes RH. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. Gastrointest Endosc 2015;82:608-14.

Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. Gastro-intest Endosc 2015b;81:168-76.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-10.

Nepal C, O'Rourke CJ, Oliveira DVNP, et al. Genomic perturbations reveal distinct regulatory networks in intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatology 2018;68:949-63.

Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1999;230:808-18; discussion 819.

Neuzillet C, Emery C, Teissier C, Bouée S, Lièvre A. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in France: A nationwide retrospective analysis. Lancet Reg Health Eur 2022;15:100324.

Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, et al. Evaluation of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study. J Clin Oncol 2017;35:157-65.

Nooijen LE, Franssen S, Buis CI, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of biliary drainage in perihilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2023;25:210-7.

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;15:337-43.

Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. NEJM Evidence 2022a;10.1056/EVIDoa2200015.

Oh DY, He AR, Qin S, et al. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). Ann Oncol 2022b;33 (suppl_7):S19-S26.

Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial). J Clin Oncol 2022;40(16_suppl):4006-4006.

Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 2010;103:469-74.

Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 2010;103:469-74.

Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 2012;57:69-76.

Pant S, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab in HER2-positive metastatic biliary tract cancer: final results from HERIZON-BTC-01. JAMA Oncol 2026;12:106-9.

Papadopoulos KP, El-Rayes BF, Tolcher AW, et al. A Phase 1 study of ARQ 087, an oral pan-FGFR inhibitor in patients with advanced solid tumours. Br J Cancer 2017;117:1592-9.

Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. AJR Am J Roentgenol2008;190:396-405.

Peng YC, Lin CL, Hsu WY, et al. Statins are associated with a reduced risk of cholangiocarcinoma: a population-based case-control study. Br J Clin Pharmacol 2015;80:755-61.

Perkhofer L, Striefler JK, Sinn M, Opitz B, Goetze TO, Gallmeier E. Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Final results of the NIFE-trial (AIO-YMO HEP-0315), a randomized phase II study of the AIO biliary tract cancer group. Ann Oncol 2021;32 (suppl_5):S1282.

Pfister M, Ratti F, Gores GJ, et al. Recommendations on perihilar cholangiocarcinoma. The Milan jury-based consensus. Ann Surg 2025;sous presse.

Phelip JM, Desrame J, Edeline J, et al. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A randomized Phase II study. J Clin Oncol 2022;40:262-71.

Phelip JM, Vendrely V, Rostain F, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. Eur J Cancer 2014;50:2975-82.

Prat F, Leblanc S, Foissac F, et al. Impact of peroral cholangioscopy on the management of indeterminate biliary conditions: a multicentre prospective trial. Frontline Gastroenterol 2019;10:236-43.

Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:663-73.

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.

Ramaswamy A, Ostwal V, Sharma A, et al. Efficacy of capecitabine plus irinotecan vs irinotecan monotherapy as second-line treatment in patients with advanced gallbladder cancer: A multicenter Phase 2 randomized clinical trial (GB-SELECT). JAMA Oncol 2021;7:436-9.

Riby D, Mazzotta AD, Bergeat D, et al. Downstaging with radioembolization or chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 2020;27:3729-37.

Rimassa L, Khan S, Groot Koerkamp B, et al. Mapping the landscape of biliary tract cancer in Europe: challenges and controversies. Lancet Reg Health Eur 2025;50:101171.

Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2013;145:1215-29.

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.

Roth GS, Bichard P, Fior-Gozlan M, et al. Performance of bile aspiration plus brushing to diagnose malignant biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endosc Int Open 2016;4:E997-E1003.

Rumgay H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. Eur J Cancer 2022;161:108-18.

Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. J Hepatol 2022;77:1598-606.

Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MRW, Bipat S, Stoker J, Van Gulik TM. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol 2012;85:1255-62.

Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, et al. Nab-Paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment of advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A Phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:1707-12.

Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2008;48:598-605.

Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). Ann Oncol 2018;29(Supp 8):viii205-viii270.

Saleh M, Virarkar M, Bura V, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings. Abdom Radiol 2020;45:3662-80.

Salem ME, El-Refai SM, Sha W, et al. Characterization of KRAS mutation variants and prevalence of KRAS-G12C in gastrointestinal malignancies. ESMO Gastrointestinal Congress 2021;0-3.

Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 2012;76:93-9.

Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, et al. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. Ann Oncol 2015;26:542-7.

Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. Hepatology 2016;64:1178-88.

Senthil Kumar MP, Marudanayagam R. Klatskin-like lesions. HPB Surg 2012;2012:107519.

Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2017;85:904-14.

Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. Eur J Cancer 2019;123:162-70.

Sharma M, Talwar V, Maheshwari U, et al. Role of maintenance gemcitabine in advanced carcinoma gallbladder. South Asian J Cancer 2021;9:204-8.

Shi GM, Huang XY, Liang F, et al. Neoadjuvant GOLP in resectable high-risk intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med 2026;394:983-95.

Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? Surgery 2004;136:1012-7; discussion 1018.

Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. Ann Surg 2015;261:733-9.

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;215:326-31.

Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: A Phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2019;5:824-30.

Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ, et al. SWOG 1815: A phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. J Clin Oncol 2023;41(4_suppl):LBA490.

Sikora SS, Singh RK. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. J Surg Oncol 2006;93:670-81.

Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. Ann Oncol 2023;34(suppl2):S787-S788.

Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 2015;22:4020-8.

Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. Lancet Oncol 2020;21:1234-43.

Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol 2022;23:1261-73.

Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, et al. Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. World J Surg 2004;28:160-5.

Tataru D, Khan SA, Hill R, et al. Cholangiocarcinoma across England: Temporal changes in incidence, survival and routes to diagnosis by region and level of socioeconomic deprivation. JHEP Rep 2023;6:100983.

Téllez-Ávila FI, Bernal-Méndez AR, Guerrero-Vázquez CG, Martínez-Lozano JA, Ramírez-Luna MÁ. Diagnostic yield of EUS-guided tissue acquisition as a first-

line approach in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. Am J Gastroenterol 2014;109:1294-6.

Tian YH, Ji X, Liu B, et al. Surgical treatment of incidental gallbladder cancer discovered during or following laparoscopic cholecystectomy. World J Surg 2015;39:746-52.

Toyonaga T, Chijiiwa K, Nakano K, et al. Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. World J Surg 2003;27:266-71.

Tsurusaki M, Sofue K, Hori M, et al. Dual-energy computed tomography of the liver: uses in clinical practices and applications. Diagnostics (Basel) 2021;11:161.

Turpin A, Noe C, Chanez B, et al. Adjuvant capecitabine in resected biliary tract cancers: Real life data from a multicenter study (PRODIGE83-ACABi-PRONOBIL). J Clin Oncol 2025;43(supp):596.

Tyberg A, Raijman I, Siddiqui A, et al. Digital pancreaticocholangioscopy for mapping of pancreaticobiliary neoplasia: can we alter the surgical resection margin? J Clin Gastroenterol 2019;53:71-5.

Tzedakis S, Challine A, Katsahian S, et al. Clinical care pathways of patients with biliary tract cancer: A French nationwide longitudinal cohort study. Eur J Cancer 2024;202:114018.

Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010;362:1273-81.

Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. Ann Oncol 2014;25:391-8.

Valle JW, Wasan H, Lopes A, et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:967-78.

Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl_5):v28-37.

Valle JW, Qin S, Antonuzzo L, et al. Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: A phase III study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). Ann Oncol 2022;33 (suppl_9):S1454-S1484.

van de Haar J, Hoes LR, Roepman P, et al. Limited evolution of the actionable metastatic cancer genome under therapeutic pressure. Nat Med 2021;27:1553-63.

Varghese AM, Patel J, Janjigian YY, et al. Noninvasive detection of polyclonal acquired resistance to FGFR inhibition in patients with cholangiocarcinoma harboring FGFR2 alterations. JCO Precis Oncol 2021;5:PO.20.00178.

Verlingue L, Malka D, Allorant A, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. Eur J Cancer 2017;87:122-30. Erratum in: Eur J Cancer 2018 14.

Vienne A, Hobeika E, Gouya H, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. Gastrointest Endosc 2010;72:728-35.

Vilgrain V. Staging cholangiocarcinoma by imaging studies. HPB (Oxford) 2008;10:106-9.

Vithayathil M, Khan SA. Current epidemiology of cholangiocarcinoma in Western countries. J Hepatol 2022;77:1690-8.

Vogel A, Wenzel P, Folprecht G, et al. Nal-IRI and 5-FU/LV compared to 5-FU/LV in patients with cholangio- and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (NALIRICC – AIO-HEP-0116). Ann Oncol 2022;33(suppl_7):S19-S26.

Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. Br J Surg 2001;88:675-8.

Wang Y, Qi H, Wang Y, et al. Free-breathing simultaneous water-fat separation and T1 mapping of the whole liver (SWALI) with isotropic resolution using 3D golden-angle radial trajectory. Quant Imaging Med Surg 2023;13:912-23.

Weber A, von Weyhern C, Fend F, et al. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2009;14:1097-101.

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.

Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford) 2015;17:669-80.

Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, et al. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. Gastrointest Endosc 2014;80:97-104.

Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, O'Brien TR, Pfeiffer RM. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. J Natl Cancer Inst 2006;98:873-5.

Westphalen CB, Preinfalk A, Kruger S, et al. Neurotrophic tropomyosin receptor kinase (NTRK) and nerve growth factor (NGF) are not expressed in Caucasian

patients with biliary tract cancers: pooled data from three independent cohorts. Clin Transl Oncol 2019;21:1108-11.

WHO. ICD-11 implementation or transition guide. Geneva: World Health Organization, 2019.

Wu LM, Jiang XX, Gu HY, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of bile duct strictures and gallbladder masses. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:113-20.

Xiao H, Ji J, Li S, et al. Adjuvant chemoradiation and immunotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder Cancer: A randomized clinical trial. JAMA Oncol 2025;11:1021-9.

Xiong J, Xu W, Bian J, et al. Aspirin use is associated with a reduced risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer Manag Res 2018;10:4095-104.

Yamaguchi K, Tsuneyoshi M. Subclinical gallbladder carcinoma. Am J Surg 1992;163:382-6.

Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. Endoscopy 2018;50:751-60.

Yeh YC, Lei HJ, Chen MH, et al. C-Reactive Protein (CRP) is a promising diagnostic immunohistochemical marker for intrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with better prognosis. Am J Surg Pathol 2017;41:1630-41.

Yoo C, Jeong H, Kim KP, et al. Adjuvant gemcitabine plus cisplatin (GemCis) versus capecitabine (CAP) in patients (pts) with resected lymph node (LN)-positive extrahepatic cholangiocarcinoma (CCA): A multicenter, open-label, randomized, phase 2 study (STAMP). J Clin Oncol 2022;40(16_suppl):4019-4019.

Yoo C, Kim HD, Kim CY, et al. Randomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine-cisplatin (GemCis) with or without durvalumab (D) for localized biliary tract cancers (BTC): Final clinical and biomarker analysis of the DEBATE study. Ann Oncol 2025;36(Suppl 4):S1849.

Yoon SB, Moon SH, Ko SW, Lim H, Kang HS, Kim JH. Brush cytology, forceps biopsy, or endoscopic ultrasound-guided sampling for diagnosis of bile duct cancer: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2022;67:3284-97.

Z'graggen K, Birrer S, Maurer CA, Wehrli H, Klaiber C, Baer HU. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. Surgery 1998;124:831-8.

Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat Med 2017;23:703-713. Erratum in: Nat Med 2017;23:1004.

Zheng Y, Tu X, Zhao P, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. Br J Cancer 2018;119:291-5.

Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The Phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. JAMA Oncol 2021;7:1669-77.