HAL
open science

Cholangiocarcinome peri-hilaire : incidence, prise en charge et survie

Aimen Al Mahjoub

To cite this version:

Aimen Al Mahjoub. Cholangiocarcinome peri-hilaire : incidence, prise en charge et survie. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMC425 . tel-01996445

HAL Id: tel-01996445

https://theses.hal.science/tel-01996445

Submitted on 28 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Cholangiocarcinome peri-hilaire : incidence, prise en charge et survie

Présentée et soutenue par
Aimen AL MAHJOUB

Thèse soutenue publiquement le 18/12/2018 devant le jury composé de		
M. MEHDI OUAISSI	Professeur des universités, CHRU Trousseau-Chambray	Rapporteur du jury
M. JEAN-MARC REGIMBEAU	Professeur des universités, CHU Amiens-Picardie	Rapporteur du jury
Mme ISABELLE OLLIVIER	Docteur, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Membre du jury
M. GUY LAUNOY	Professeur des universités, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Directeur de thèse

Thèse dirigée par GUY LAUNOY, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ED 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

Anticipe

Tableau des matières

Remerciements 4

Liste des tableaux 6

Liste des figures 7

Liste des abréviations 8

Chapitre I : Etat des lieux des connaissances : 10

1.1. Généralité. 11

1.2. Epidémiologie et facteurs de risques. 12

1.3. Anatomie chirurgicale du hile hépatique. 16

1.4. Carcinogenèse. 19

1.5. Classification. 21

1.5.1. Classification anatomique. 21

1.5.2. Classification pathologique macroscopique. 25

1.5.3. Classification pathologique microscopique. 27

1.5.4. Tumor-Node-Metastasis classification et système de stades. 27

1.6. Diagnostic. 29

1.6.1. La preuve histologique. 29

1.6.2. Le diagnostic par l'imagerie et le bilan d'extension. 29

1.7. La prise en charge. 32

1.7.1. Les critères de résécabilité. 33

1.7.2 La prise en charge chirurgicale. 34

1.7.2.1 Le volume du foie restant. 34

1.7.2.2 L'embolisation portale. 35

1.7.2.3 la fonction hépatique. 35

1.7.2.4 Le drainage biliaire préopératoire. 37

1.7.2.5 Les gestes chirurgicaux. 39

1.7.2.6 Le traitement adjuvant. 44

1.7.2.7 La place de la transplantation hépatique. 44

1.7.3 La prise en charge palliative. 47

1.7.3.1. Drainage biliaire palliative. 47

1.7.3.2. Chirurgie palliative. 48

1.7.3.3. Radio-chimiothérapie. 48

1.8. La survie et les facteurs pronostics. 49

1.8.1. Les résultats de la resection chirurgical à court-terme. 49

1.8.2. Les résultats de la resection chirurgical à long-terme. 50

Chapitre II : Présentation du projet de recherche : 52

Les objectifs de recherche. 53

Chapitre III : Présentation des travaux : 54

3.1. Premier article. 55

«Epidemiology of intra-hepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma in French population».

3.2. Deuxième article. 78

«Preoperative biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: Is percutaneous transhepatic biliary drainage safer and more effective than endoscopic biliary drainage? A meta-analysis».

3.3. Troisième article. 89

«Does the type of preoperative drainage affect patients' survival after surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma? A meta-analysis».

3.4. Quatrième article. 110

«Body surface area predicts septic complications and mortality after resection of peri-hilar cholangiocarcinoma. A retrospective cohort study».

Chapitre IV : Discussion générale : 129

Discussion générale. 130

Bibliographie. 132

Remerciements

« La reconnaissance est la plus belle fleur qui jaillit de l'âme »

Henry Ward Beecher.

Un grand merci aux personnes qui ont cru en moi et qui m'ont permis d'arriver au bout de cette thèse.

J'exprime tous mes remerciements à Monsieur Pierre DENISE, le président de l'Université de Caen. Sans lui, je n'aurais jamais eu l'occasion de m'inscrire à cette thèse.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à Monsieur Guy LAUNOY qui fut pour moi un directeur de thèse attentif et disponible malgré ses nombreuses charges. Sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris. Il a été et restera un moteur de mon travail de chercheur.

J'exprime tous mes remerciements à l'ensemble des membres de mon jury : Monsieur Jean-Marc REGIMBEAU, Monsieur Mehdi OUAISSI et Madame Isabelle OLLIVIER.

J'adresse toute ma gratitude à tous mes encadrant(e)s et à toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail. Un remerciement très spécial à Monsieur Jean LUBRANO, le chef de service de chirurgie viscérale et digestive CHU de Caen, Mes remerciements ne pourront jamais égaler son grand cœur qui m'a apporté du soutien au moment où j'avais besoin d'aide. Je remercie aussi Messieurs Benjamin MENAHEM et Madame Véronique BOUVIER pour m'avoir accompagné pas à pas pendant ces trois ans.

Je remercie tous les membres et ex-membres de l'équipe « Cancer et prévention » pour le climat sympathique dans lequel ils m'ont permis de travailler. Les nombreuses discussions que j'ai pu avoir avec chacun m'ont beaucoup apporté.

Je remercie toutes les personnes formidables dans le service de chirurgie digestive et viscérale au CHU de Caen. Merci pour votre support et vos encouragements.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé à compléter ma base des données au CHU de Caen, Centre François Baclesse, Polyclinique du parc, Polyclinique Saint-Martin, CH de Bayeux, CH de Lisieux, CH de Falaise, CH et clinique Notre-Dame à Vire.

Mention spéciale à Naam ELMAKI, mon épouse, qui m'a supporté et m'a permis de me lever motivé, le cœur léger et l'esprit tranquille depuis le début de ma thèse. Très humblement, je voudrais te dire merci pour ton soutien pendant mes périodes de doutes et pour tes multiples encouragements répétés.

Enfin, j'adresse toute mon affection à ma famille en Libye, et en particulier à ma maman pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Liste des tableaux

Tab.1. L'évolution des taux d'incidence dans différentes régions du monde. 14

Tab.2. MSKCC classification. 24

Tab.3. TNM classification et le système de stades. 28

Tab.4. Score de Child-Pugh. 37

Tab.5. Les critères d'inclusion et d'exclusion dans le protocole de Mayo clinique. 46

Liste des figures

Fig.1. Localisation des cholangiocarcinome selon TNM-AJCC-UICC 2010. 12

Fig.2. La distribution mondiale de l'incidence de CC. 13

Fig.3. Anatomie de la plaque hilaire et la convergence biliaire. 17

Fig.4. Les variantes anatomiques du canal hépatique droit. 18

Fig.5. Les variantes anatomiques du canal hépatique gauche. 19

Fig.6. Différentes voies de genèse des cholangiocytes tumoraux. 20

Fig.7. Classe I du CCPH selon Bismuth-Corlette. 21

Fig.8. Classe II du CCPH selon Bismuth-Corlette. 22

Fig.9. Classe IIIa du CCPH selon Bismuth-Corlette. 22

Fig.10. Classe IIIb du CCPH selon Bismuth-Corlette. 23

Fig.11. Classe IV du CCPH selon Bismuth-Corlette. 23

Fig.12. La nouvelle classification de CCPH. 25

Fig.13. les différents types macroscopiques de CC. 26

Fig.14. Les types histologiques de CC. 27

Fig.15. TDM montre la présentation du CCPH dans les quatre phases de scanner. 30

Fig.16. Cholangio-IRM montre différente présentation du CCPH. 31

Fig.17. Les *guidelines* actuelles dans la prise en charge du CCPH. 32

Fig.18. Les différents temps de la lobectomie droite étendue au segment I. 41

Fig.19. La classification de Renne. 42

Fig.20. Le protocole de Mayo clinique. 47

Fig.21. Comparaison en termes de survie entre TH et la résection du CCPH. 48

Fig.22. La survie globale tous gestes confondus. 51

Liste des abréviations

AJCC	*The American Joint Commission for Cancer.*
B-C	Bismuth-Corlette.
BH	Bilan Hépatique.
Bili-IRM	Imagerie par Résonance Magnétique-Biliaire.
BPSA	Branche Portale Sectorielle Antérieur.
CBSP	Canal Biliaire Sectoriel Postérieur.
CC	Cholangiocarcinome.
CCE	Cholangiocarcinome Extra-hépatique.
CCD	Cholangiocarcinome Distale.
CCI	Cholangiocarcinome Intra-hépatique.
CCPH	Cholangiocarcinome Péri-Hilaire.
CHC	Carcinome Hépato Cellulaire.
CPRE	Cholangio Pancréatographie Rétrograde Endoscopique.
CSP	Cholangite Sclérosante Primitive.
DBE	Drainage Biliaire Endoscopique.
DBP	Drainage Biliaire Préopératoire.
DBR	Drainage Biliaire Radiologique.
EGF	*Epithelial Growth Factor.*
EP	Embolisation Portale.
FDR	Facteurs De Risque.
FFR	Futur Foie Restant.
GGT	Gamma Glutamyl Trans-peptidase.
HA	*Hepatic Artery.*
IC	Intervalle de Confiance.
ICD-O	*International Classification of Diseases for Oncology.*
IGCC	*Intraductal Growing Cholangiocarcinoma.*
IMC	Indice de Masse Corporelle.

INR	*International Normalized Ratio.*
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique.
MELD	*Model for End-stage Liver Disease.*
MFCC	*Mass Forming Cholangiocarcinoma.*
Na+	*Sodium ion.*
PAL	Phosphatases ALcalines.
PC	Poids Corporel.
PICC	*Periductal Infiltrating Cholangiocarcinoma.*
PV	*Portal Vein.*
SC	Surface Corporelle.
SG	Survie Globale.
SSC	Survie Spécifique liée au Cancer.
SSS	Survie Spécifique liée au Sexe.
TDM	Tomodensitométrie.
TGO	Transaminase Glutamyl-Oxaloacétate.
TGP	Transaminase Glutamyl-Pyruvate.
TH	Transplantation Hépatique.
TNM	*Tumor-Node-Metastasis.*
VFR	Volume de Foie Restant.
VHB	Virus de l'Hépatite B.
VHC	Virus de l'Hépatite C.

CHAPITRE I

Etat des lieux des connaissances

"A good knowledge of the anatomy is a prerequisite for modern surgery of the liver."

H. Bismuth

1.1. Généralités.

Le terme cholangiocarcinome (CC) décrit un cancer qui provient des cellules épithéliales tapissant les voies biliaires à partir des petits canaux biliaires intrahépatiques jusqu'au bas cholédoque (en grec, le mot *chole* signifie bile et *angeion* signifie vaisseau). A noter que les tumeurs de la vésicule biliaire en sont exclues. En 1965 le professeur Gerald KLATSKIN a mis en évidence la particularité de cholangiocarcinome hilaire et de ses caractéristiques clinique et pathologique qui sont différentes de ceux des autres type de cholangiocarcinome ***(Klatskin et al., 1965)***. Récemment, le terme « hilaire » a été remplacé dans plusieurs publications par le terme « péri-hilaire » du fait de la position anatomique spécifique de ce type de tumeur qui s'entend de l'insertion du canal cystique jusqu'au deuxième ordre division des canaux hépatique droit et gauche en comprenant le hile hépatique (**Figure 1)**.

Selon la classification TNM-AJCC-UICC 2010 (7e édition) ***(Sobin et al., 2010)***, le cholangiocarcinome est classé en deux types :

- Cholangiocarcinomes intra hépatiques (CCIH) (périphériques).
- Cholangiocarcinomes extra hépatiques qui se divisent en cholangiocarcinomes extra hépatiques proximaux (péri-hilaire) et distaux (bas cholédoque).

En raison de la complexité anatomique du hile hépatique, distinguer le cholangiocarcinome péri-hilaire (CCPH) d'autres tumeurs hépatiques (notamment CCIH et le carcinome hépatocellulaire est délicat en même temps indispensable. En effet, la prise en charge diffère totalement entre ces entités.

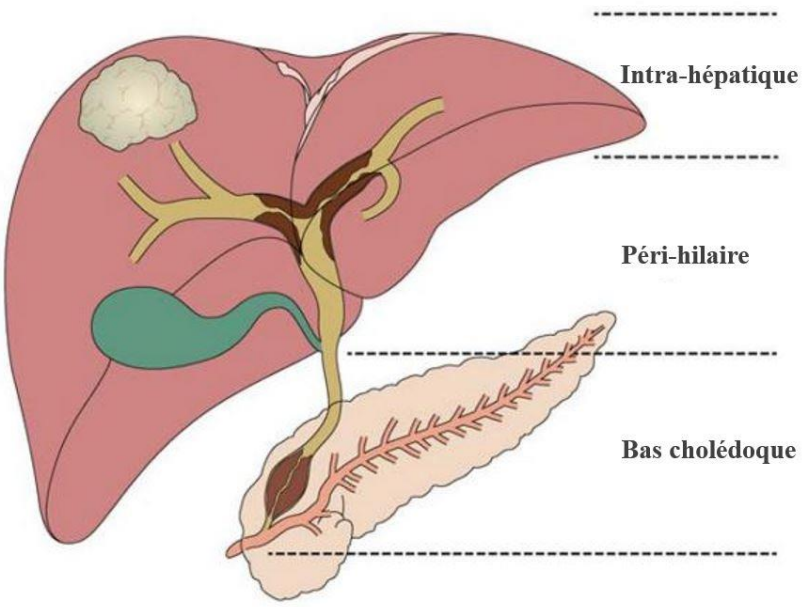


Figure 1. Localisation des cholangiocarcinome selon TNM-AJCC-UICC 2010.

Dans la littérature, le CCPH est le plus fréquent, comptant pour deux tiers (50-67%) des CC alors que CCIH et CCD représente 6 à 31% et 13 à 42%, respectivement. Il est important de noter que ces chiffres proviennent de trois études basées sur des populations chirurgicales ***(Nakeeb et al., 1996 ; DeOliveira et al., 2007 ; Ercolani et al., 2015)***. Ces pourcentages ne reflètent qu'incomplètement la répartition réelle. En pratique clinique, il semble exister une répartition équilibrée entre les trois sous-types de CC. Jusqu'à présent, aucune étude de population n'a montré la répartition réelle de ces tumeurs.

1.2. Epidémiologie et facteurs de risques (FDR).

Représentant moins de 3% des tumeurs digestives, les cholangiocarcinomes sont rares. Il existe une grande variation géographique de leur incidence. La plus

élevée a été estimée en Asie (85 pour 100000 dans le nord-est de la Thaïlande), tandis que l'incidence la plus faible a été estimée en Amérique du Nord (0,3 pour 100000) ***(Bridgewater et al., 2016)***. Cette variation pourrait être liée à la différence de distribution des facteurs de risque d'une région à l'autre.

Durant les deux dernières décennies, l'incidence des CCIH a significativement augmentée ***(Saha et al., 2016 ; Khan et al., 2012 ; Khan et al., 2005 ; Parkin et al., 1993 ; Patel et al., 2001 ; Taylor-Robinson et al., 2001 ; Hsing, 1998 ; Flemming et al., 2016)***. Différentes études ont montré que cette augmentation pourrait être liée à la classification internationale des maladies, version Oncologie ICD-O, qui est dépourvue d'un code topographique pour les CCPH. Par conséquent, l'absence de ce code a conduit à l'inclusion d'un nombre considérable de CCPH dans la catégorie des CCIH **(*Walzel et al., 2006*)**. En revanche, l'incidence est restée stable pour les deux autres types.

En France, l'incidence du CC est estimée à 1.3 pour 100000 ***(Jesus et al., 2016)*** (**Figure 2)**. A ce jour, hormis une étude sur l'incidence des cancers digestifs en 2004 **(*Bouvier et al., 2004*)** ayant étudié le CC comme un cancer primitif du foie et non biliaire, aucune autre étude française n'a été publiée sur ce sujet.

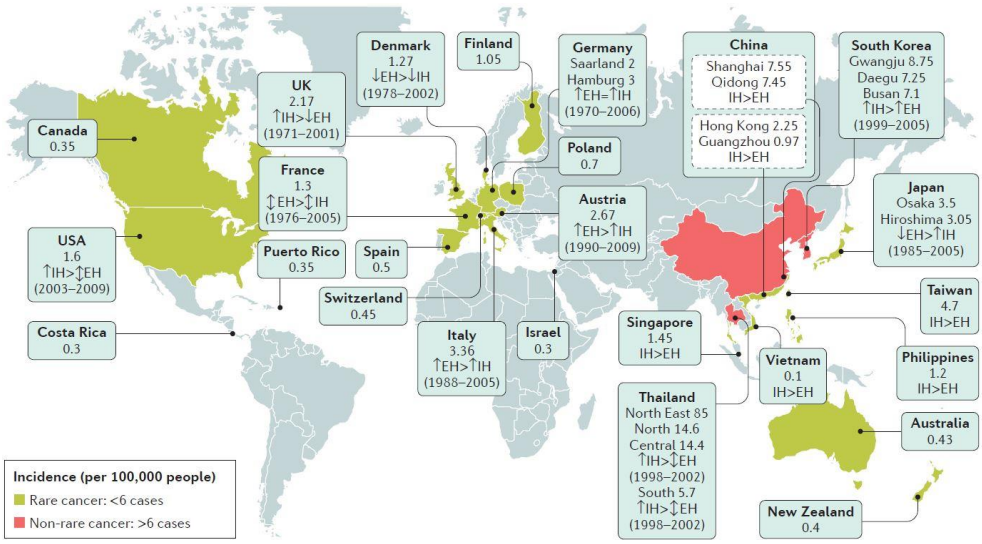


Figure 2. La distribution mondiale de l'incidence de CC ***(Jesus et al., 2016)***.

Plusieurs autres études en Europe de l'ouest ont montré des résultats contradictoires. En 2007, une étude danoise ***(Jepsen et al., 2002)*** a montré une diminution de l'incidence de tous les sous-types de CC pour les deux sexes sur la période de 1978 à 2002. Dix ans plus tard, une étude récente Islandaise ***(Juliusson et al., 2016)*** a montré que l'incidence des CCIH et CCEH augmentait chez les hommes alors qu'elle était stable chez les femmes. Par contre, les études anglaises et nord-américaines sur l'incidence de CC ***(Saha et al., 2016 ; Flemming et al., 2016 ; Tyson et al., 2014)*** mettaient en évidence une augmentation de l'incidence des CCIH et une diminution de celle des CCEH. Le **tableau.1** résume l'évolution des taux d'incidences dans les différentes régions du monde.

Etude, Année	CC	Homme	Femme	Totale
Islande, 2016	CCIH	↑	↔	*
	CCEH	↑	↔	*
USA, 2016	CCIH	↑	↑	↑
	CCEH	↔	↔	↔
Canada, 2016	CCIH	*	*	↑
	CCEH	*	*	↑
Danemark, 2007	CCIH	↓	↓	↓
	CCEH	↓	↓	↓
UK, 2006	CCIH	↑	↑	*
	CCEH	↓	↓	*

Tableau 1. L'évolution des taux d'incidence dans différentes régions du monde. (↑ taux d'incidence en augmentation, ↓ taux d'incidence en diminution, ↔ taux d'incidence stable, * non renseigné).

En ce qui concerne les facteurs de risques, il est classique de dire qu'ils ne sont pas bien connus et insuffisamment étudiés. la grande variabilité de l'incidence des CC

dans le monde est probablement liée à la variabilité d'incidence des différents facteurs de risques ***(Bergquist et al., 2015)***. Dans la littérature, trois études case-témoin et une méta-analyse ont étudié les facteurs de risque pour les CCIH et les CCEH avec des résultats variables. Néanmoins, toutes ces études rapportent une étiologie commune reposant sur la présence d'une inflammation chronique des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. De façon schématique, les FDR reconnus qui sont liés au développement des CCPH sont :

- La cholangite sclérosante primitive (CSP) : C'est une maladie caractérisée par une atteinte inflammatoire idiopathique et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques ***(Bergquist et al., 2002)***. C'est une maladie du sujet jeune touchant l'homme plutôt que la femme (H/F ratio de 1.7 :1) ***(molodecky et al., 2011)***. L'évolution de cette maladie se fait vers la cirrhose avec, en outre, un risque de CC de 20-30% chez les porteurs ***(Fevery et al., 2007)***.
- Les virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC) : Comme pour le CCIH et le CHC, les virus de l'hépatite B et C peuvent être également des facteurs de risque de survenue d'un PHCC ***(Abdel Wahab et al., 2006)*** par un processus de tumorogenèse qui suit la cirrhose hépatique. Cette association est peu bien étudiée avec un seul cas clinique ***(Fujii et al., 2007)*** publié dans la littérature.
- Le kyste de cholédoque : La présence d'un kyste du cholédoque augmente le risque de développer un CCEH ***(Hewitt et al., 1995)***. 15 à 20% des porteurs développent un CC si le kyste n'est pas réséqué avant l'âge de 20 ans ***(lipsett et al., 1994)***.
- La cholangiohépatite orientale : C'est une maladie qui touche les pays asiatiques (notamment le Japon et Hong Kong) et qui est reconnue comme un

FDR pour le CCIH. Son association avec la survenue d'un CCEH a été rapportée dans plusieurs cas cliniques.

- Les parasites biliaires : Clonorchis sinensis et Opisthorchis viverrini sont les infections parasitaires les plus connues pour augmenter le risque de CC. Ces parasites biliaires sont endémiques en Asie, notamment en Thaïlande, qui présente l'incidence la plus élevée de CC au niveau mondial (87/100000) ***(Watanapa et al., 1996)***.

1.3. Anatomie chirurgicale du hile hépatique.

La connaissance de l'anatomie hilaire et de ses variations sont indispensables pour réaliser la resection chirurgicale d'un PHCC. La particularité de la convergence biliaire se manifeste par sa localisation d'une part extra-hépatique et d'autre part intégré dans la parenchyme hépatique qui nécessite, lors d'une resection chirurgicale, un abaissement de la plaque hilaire pour avoir accès au bord supérieur de la convergence biliaire (**Figure 3)**.

D'un point de vue anatomique, le foie est divisé en foie droit et foie gauche par une ligne imaginaire s'étendant du lit vésiculaire à l'insertion de la veine sus-hépatique médiane dans la veine cave inférieure, les canalicules biliaires dans chaque hémi-foie convergent centralement pour former les canaux hépatiques droit et gauche puis le canal hépatique commun. La convergence biliaire reçoit également les canaux de segment I rendant indispensable l'exérèse de ce segment lors de la résection d'un CCPH.

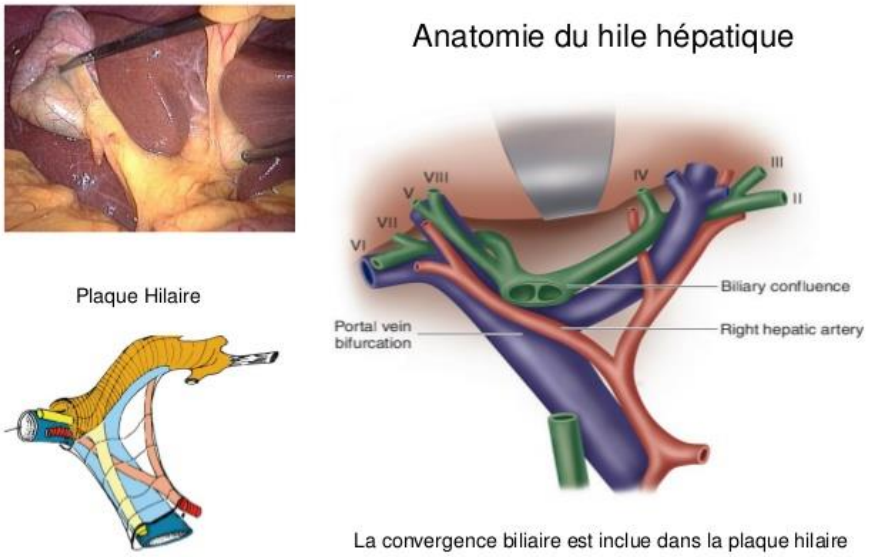


Figure 3. Anatomie de la plaque hilaire et la convergence biliaire.

La deuxième particularité de la zone péri-hilaire est sa vascularisation artérielle unique qui forme un réseau artériel permettant une vascularisation biliaire controlatérale en cas d'interruption d'une des deux branches hépatiques de l'artère hépatique propre. En conséquence, la resection de la convergence biliaire exige une hépatectomie si la branche artérielle homolatérale est interrompue par un envahissement tumoral ou par une plaie iatrogène.

La troisième particularité est la variation anatomique des canaux biliaires secondaires par rapport aux branches portales.

- Le canal hépatique droit : Dans 83% des cas, le canal sectoriel postérieur (CSP) est supra portal et passe derrière la branche portale sectorielle antérieure (BPSA) ***(Ohkubo et al., 2004)***. Dans ce cas, la limite de l'exérèse chirurgicale se situe avant que le CSP ne passe derrière la BPSA. En revanche, dans les 15% restants, le CSP fait son passage devant la BPSA ce qui permet une extension de la limite chirurgicale jusqu'aux bifurcations sous sectorielles (V-

VIII et VI-VII). La **figure 4** détaille les différentes anomalies du canal hépatique droit avec leurs pourcentages respectifs.

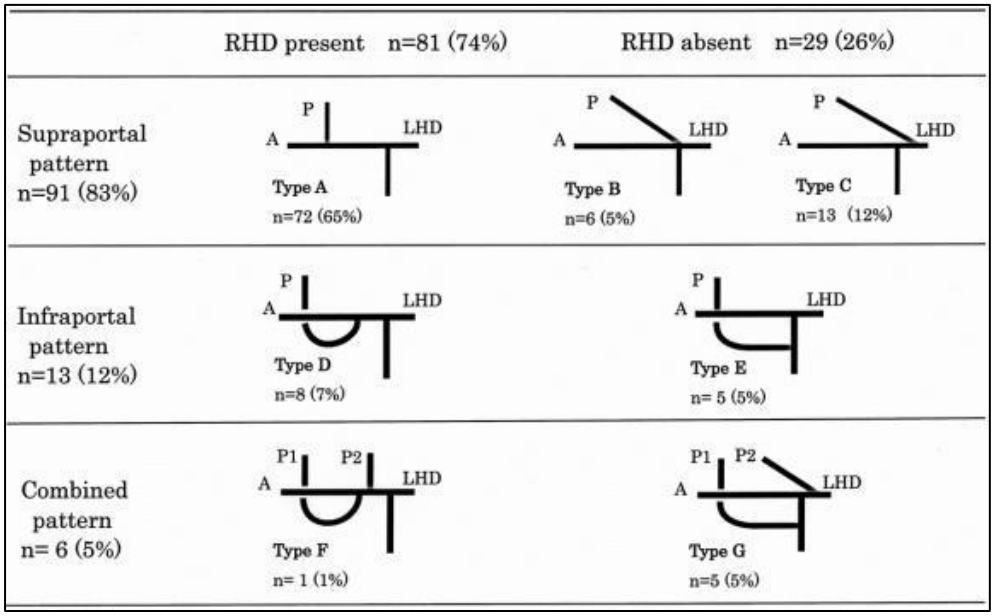


Figure 4. Les variantes anatomiques du canal hépatique droit ***(Ohkubo et al., 2004)***.

- Le canal hépatique gauche : La limite de l'exérèse chirurgicale s'étend jusqu'à l'abouchement du canal sectoriel pour le segment IV. Dans un cas particulier, lors d'une hépatectomie droite étendue au segment IV (lobectomie droite), la limite chirurgicale peut être étendue jusqu'à la bifurcation sous segmentaire II-III après avoir décalé la branche gauche de la veine porte vers la gauche. La **figure 5** détaille les différentes anomalies du canal hépatique gauche avec leurs pourcentages respectifs.

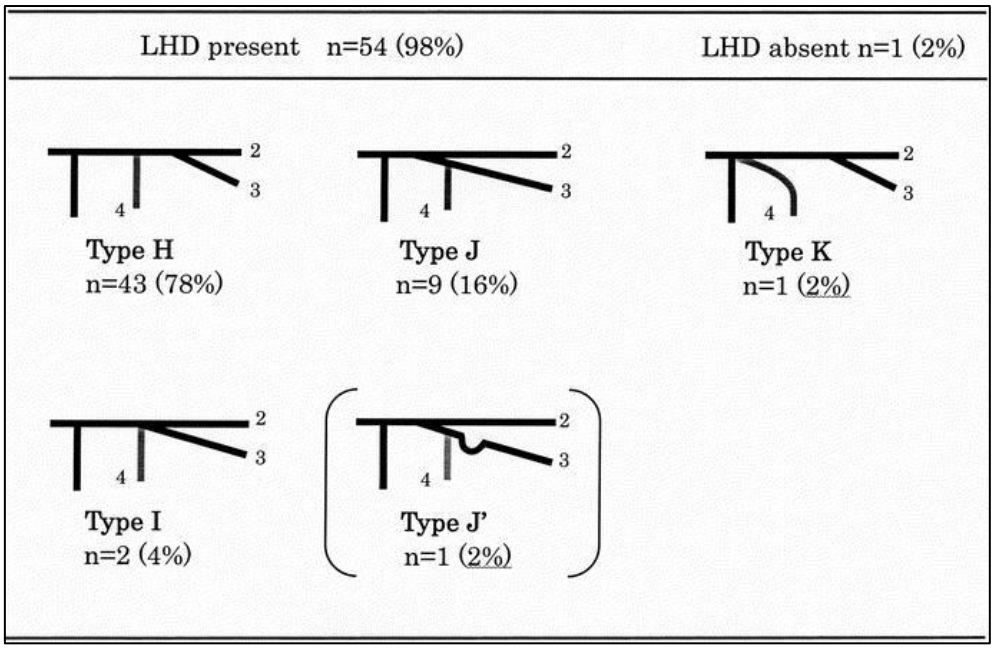


Figure 5. Les variantes anatomiques du canal hépatique gauche ***(Ohkubo et al., 2004)***.

La quatrième particularité anatomique concerne le segment I, en regard de sa localisation en contact direct avec la convergence biliaire ainsi que son double drainage biliaire. Pour cette raison, le segment I doit être réséqué avec le CCPH dans tous les cas.

En conséquent, au regard de ces particularités anatomiques, il semble que l'hépatectomie droite étendue au segment I soit plus réalisable que l'hépatectomie gauche pour la resection chirurgicale d'un CCPH.

1.4. Carcinogenèse.

L'exact mécanisme de l'initiation des mutations néoplasiques n'est toujours pas clair. Dans la littérature, le CCPH provient des cholangiocytes qui sécrètent la mucine ou des glandes péri-biliaires situées dans le hile hépatique ***(Carpianoet et al., 2015 ; Sato et al., 2014)***. Au niveau cellulaire, on suppose que les cholangiocytes

tumoraux apparaissent selon plusieurs mécanismes : la transformation de cholangiocytes matures sous l'influence de facteurs inflammatoires ; des cellules-souches hépatiques (*Hepatic cancer stem cells*) ; des cellules hépatiques progénitrices ***(Kokuryo et al., 2012)***. (**Figure 6).**

L'évolution d'un cholangiocyte vers un cholangiocarcinome passe par différentes étapes : La surexpression des gènes de l'inflammation conduit à une hyperplasie à l'aide du *Epithelial growth factor* (EGF) et IL-6. Puis, l'apparition des mutations d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs conduisent à des changements dysplasiques et au développement d'un carcinome in situ. Enfin, la dissémination tumorale (carcinome invasif) est causée par la surexpression des antigènes de la surface cellulaire (MUC1).

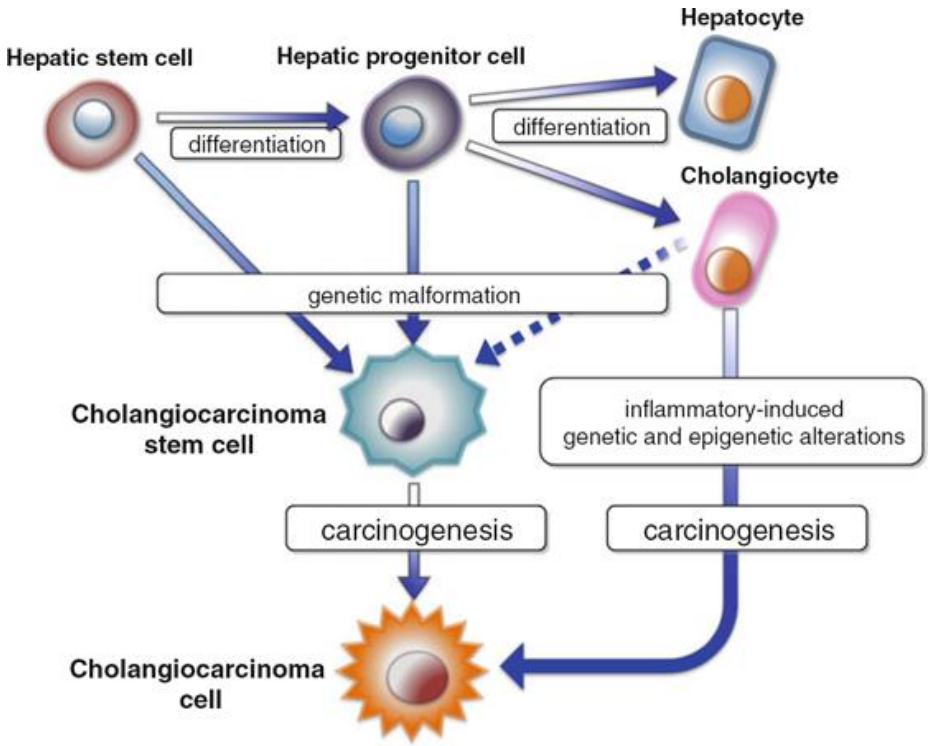


Figure 6. Différentes voies de genèse des cholangiocytes tumoraux. Adopté de ***(Kokuryo et al., 2012)***.

1.5. Classification.

1.5.1. Classification anatomique : depuis la première description du CCPH, plusieurs classifications ***(Jarnagin et al., 2001 ; Ebata et al., 2014 ; Edge et al., 2010)*** ont été proposées. La plus connue celle de Bismuth-Corlette (B-C) en 1975 ***(Bismuth et al., 1975)*** modifiée en 1992 (***Bismuth et al., 1992***) reste aujourd'hui la plus utilisée pour classer cette tumeur anatomiquement. Celle-ci permet aux chirurgiens d'envisager l'étendue de la resection hépatique.

Cette classification définit quatre niveaux anatomiques en partant de la jonction cysto-cholédocienne jusqu'à la division de deuxième ordre des canaux biliaires (canaux biliaires secondaires)**.**

- Classe I : CC s'étend de la jonction cysto-choléducienne en amont jusque sous la convergence (la communication des canaux biliaires droit et gauche est conservée). (**Figure 7**).

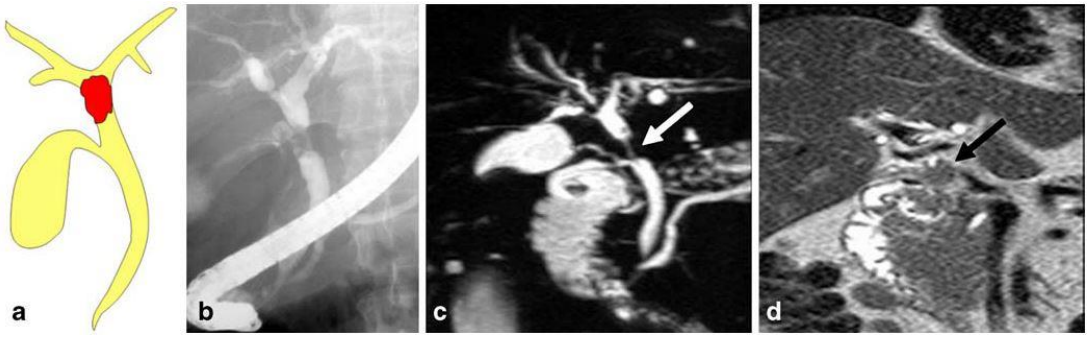


Figure 7. Classe I du CCPH selon Bismuth-Corlette ***(Chung et al., 2008)***. **a** dessin montre classe I CCPH, **b** CPRE, **c** Bili-IRM, **d** T2 IRM coupe coronale.

- Classe II : CC situé à la convergence biliaire sans communication entre les canaux biliaires secondaires. (**Figure 8)**.

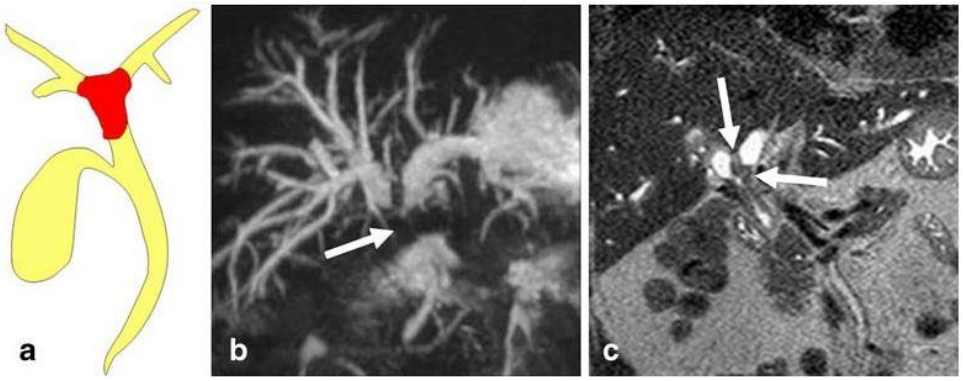


Figure 8. Classe II du CCPH selon Bismuth-Corlette ***(Chung et al., 2008)***. **a** dessin montre classe II CCPH, **b** Bili-IRM, **c** T2 IRM coupe coronale.

- Classe IIIa : CC situé à la convergence biliaire et s'étendant dans le canal hépatique droit. (**Figure 9).**

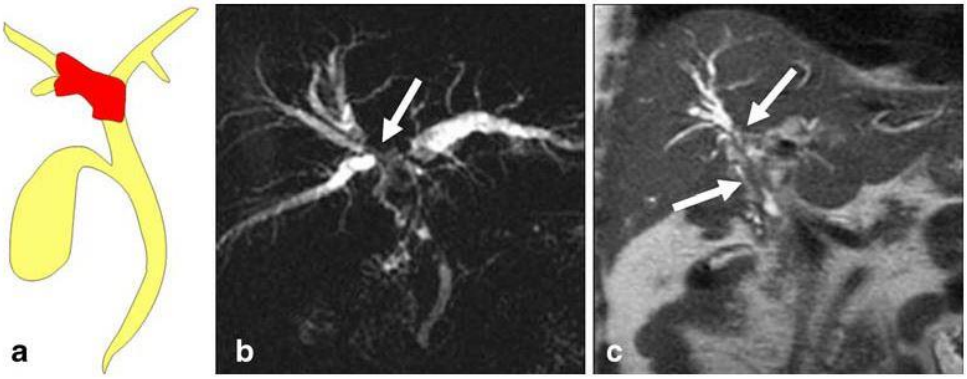


Figure 9. Classe IIIa du CCPH selon Bismuth-Corlette ***(Chung et al., 2008)***. **a** dessin montre classe IIIa CCPH, **b** Bili-IRM, **c** T2 IRM coupe coronale.

- Classe IIIb : CC situé à la convergence biliaire et s'étendant dans le canal hépatique gauche. (**Figure 10).**

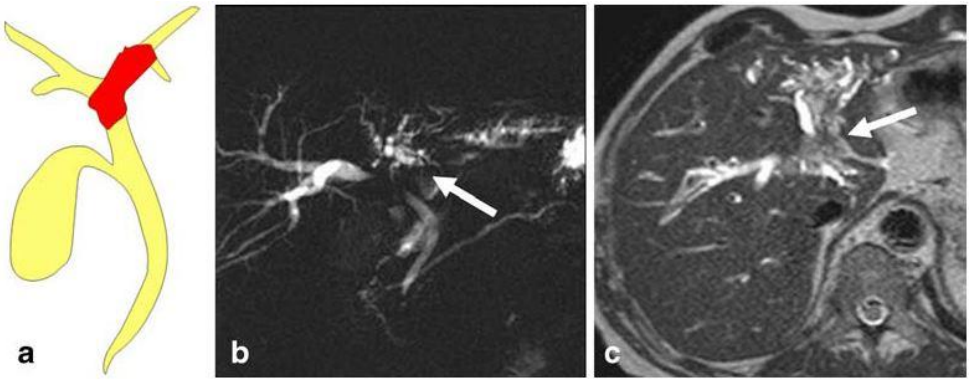


Figure 10. Classe IIIb du CCPH selon Bismuth-Corlette ***(Chung et al., 2008)***. **a** dessin montre classe IIIb CCPH, **b** Bili-IRM, **c** T2 IRM coupe axiale.

- Classe IV : CC situé à la convergence biliaire et s'étendant dans les deux canaux hépatiques droit et gauche ou plusieurs localisations dans la zone péri-hilaire. (**Figure 11)**.

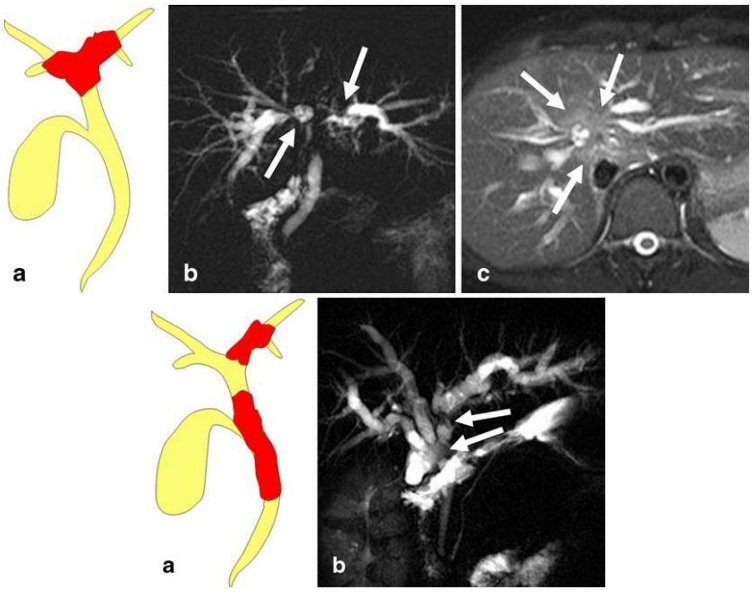


Figure 11. Classe IV du CCPH selon Bismuth-Corlette, adopté de ***(Chung et al., 2008)***. **a** dessin montre classe IIIa CCPH, **b** Bili-IRM, **c** T2 IRM coupe axiale.

En 2001, dans le but de prédire la résécabilité et, par conséquent, les résultats, le groupe du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) a proposé un système de classification du CCPH en fonction de trois facteurs : l'extension locale de la tumeur ; la localisation de l'atteinte des voies biliaires ;l'atteinte de la veine porte et l'atrophie hépatique, bien que la taille du foie restant ne soit pas spécifiée dans cette classification. (**Tableau 2)**.

Classe	Description
I	La tumeur se situe dans la confluence biliaire +/- une atteinte unilatérale jusqu'au deuxième ordre division des canaux hépatiques. Il n'y a pas d'atteinte veineuse voisine ni d'atrophie hépatique.
II	La tumeur se situe dans la confluence biliaire +/- une atteinte unilatérale jusqu'au deuxième ordre division des canaux hépatiques. Il y a une atteinte ipsilatérale de la veine porte +/- une atrophie hépatique ipsilatérale.
III	La tumeur se situe dans la confluence biliaire + une atteinte bilatérale au deuxième ordre division des canaux hépatiques. **Ou** l'extension unilatérale aux canaux biliaires secondaires avec atteinte veineuse controlatérale. **Ou** une atteinte unilatérale à des canaux biliaires secondaires avec une atrophie hépatique controlatérale. **Ou** une atteinte veineuse principale bilatérale.

Tableau 2. MSKCC classification. Adopté de ***(Jarnagin et al., 2001)***.

Cette classification a été testée dans une série de 225 patients de cette institution et a montré une précision de 86% dans la détermination préopératoire de l'étendue locale de la maladie.

Du fait de sa complexité, du manque d'évaluation des atteintes ganglionnaires, de l'artère hépatique et l'évaluation de la présence des métastases à distance, cette classification n'est utilisée pour prédire la résécabilité que dans quelques centres.

Récemment, une nouvelle classification ***(DeOliviera et al., 2011)*** basée sur la classification de Bismuth était publiée en 2013 par *the European Hepato-PancreatoBiliary Association*. Cette classification applique les mêmes critères de B-C sur la convergence biliaire (B), la veine porte (PV) et l'artère hépatique (HA). (**Figure 12)**.

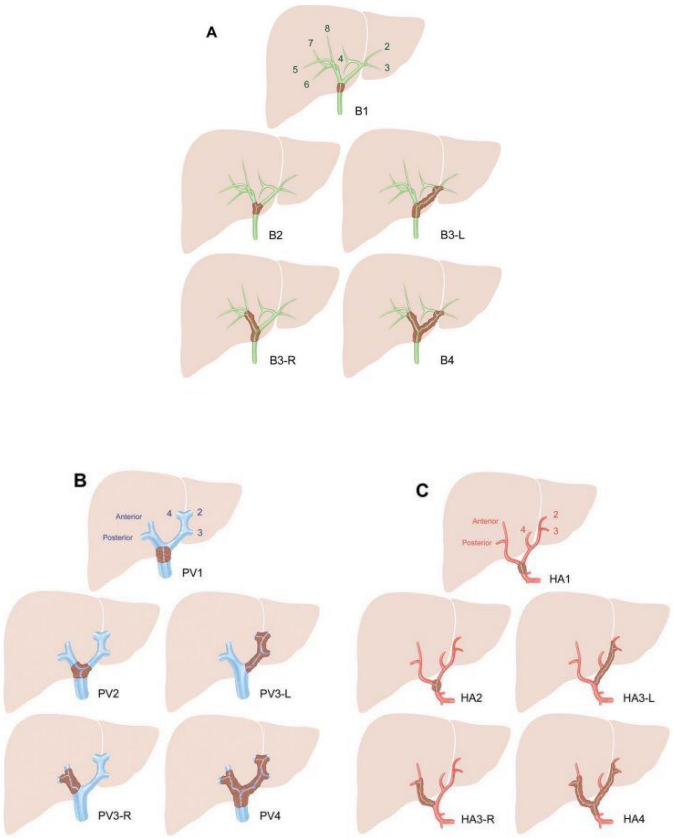


Figure 12. La nouvelle classification de CCPH, adopté de ***(DeOliviera et al., 2011)***. **A.** Voies biliaires (libellées **B**), **B.** Veine Porte (libellée **PV**), **C.** Artère Hépatique (libellée **HA**).

1.5.2. Classification pathologique macroscopique : Depuis 2000, la classification pathologique macroscopique proposée par le *Liver Study group of Japan* ***(Tokyo et al., 2000)*** reste la plus utilisée parmi les différentes équipes chirurgicales. Indépendamment de sa localisation anatomique, le CC doit être un des trois types macroscopique :

- Mass forming cholangiocarcinoma (MFCC) **Figure 13-A**: Ce type se trouve le plus souvent dans les CCIH ***(Blechacz et al., 2011 ; Yamasaki et al., 2003)*** et moins souvent dans les CCPH, se caractérise par la présence d'une mass ferme blanchâtre de grande taille dans les CCIH et de petite taille dans les CCPH. il est souvent associé à des nodules satellites qui rendent ce type le plus agressif.
- Periductal infiltrating cholangiocarcinoma (PICC) **Figure 13-B** : Ce type se caractérise par une extension intra-pariétale, retrouvé le plus souvent dans les CCEH, et moins fréquemment dans les CCIH. Comme le MFCC, ce type est associé à une survie faible.
- Intraductal growing cholangiocarcinoma (IGCC) : dans ce type, la prolifération tumorale se fait dans la lumière des canaux biliaires avec une tendance à être multifocale (papillomatose biliaire). Néanmoins, ce type est associé à une meilleure survie par apport aux types MFCC et PICC.

En ce qui concerne les CCPH, comme montré dans la **figure 13-C,** plus de 80% de ces tumeurs sont un mélange des types MFCC et PICC ***(Blechacz et al., 2011 ; Alvaro et al., 2011)*** alors que le type IGCC représente un faible pourcentage.

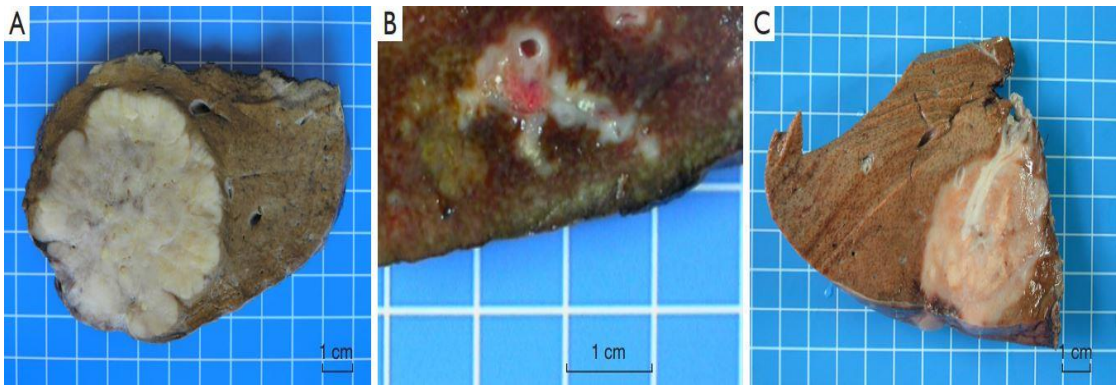


Figure 13. les différents macroscopiques types de CC, Adopté de ***(Vijgen et al., 2017)***. **A**. Mass forming CCIH. **B**. Intraductal growing CCIH. **C**. CCPH, Forme mélangé MF + IG types.

1.5.3. Classification pathologique microscopique : Le CCPH présente une architecture fibro-glandulaire dans les types MFCC et PICC, et une architecture papillaire dans le type IGCC. Comme les autres tumeurs malignes, le CC est classé histologiquement selon sa différenciation en trois catégories (**Figure 14**) :

- Bien différencié.
- Peu différencié.
- Indifférencié (anaplasique).

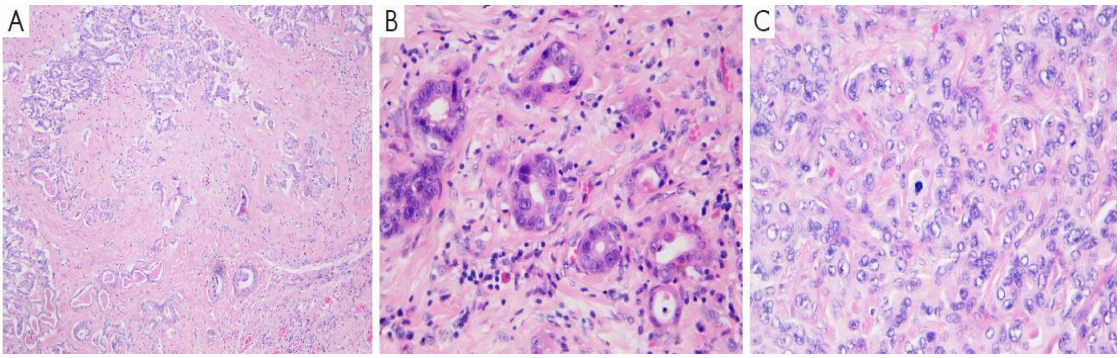


Figure 14. Les types histologiques de CC adopté de ***(Vijgen et al., 2017)***. **A**. Bien différencié, **B**. Peu différencié. **C**. Indifférencié.

1.5.4. *The American Joint Commission for Cancer (AJCC) Tumor-Node-Metastasis (TNM)* classification et système de stades :

La présence de plusieurs points de faiblesse dans les classifications précédentes a imposé la création d'une classification plus compréhensible, facilement applicable et prédisant la résécabilité et la survie du CCPH. L'AJCC a proposé une classification TNM ***(Sobin et al., 2010)*** (**Tableau 3**) comportant différents stades qui prennent en considération l'extension tumorale (macro- et microscopique), l'atteinte vasculaire (la veine porte et l'artère hépatique) et l'envahissement ganglionnaire. Pour cette raison, cette classification est la plus utilisée au niveau mondial.

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Extension tumorale</th><th colspan="3">M0</th><th rowspan="2">M1</th></tr>
<tr><th>N0</th><th>N1*</th><th>N2**</th></tr>
<tr><td>Tis</td><td>In Situ</td><td>0</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>T1</td><td>Paroi biliaire (jusqu'au muscle ou au tissu fibreux)</td><td>I</td><td rowspan="4">IIIB</td><td colspan="2" rowspan="5">IVB</td></tr>
<tr><td>T2a</td><td>Au-delà de la paroi biliaire (jusqu'au tissu adipeux)</td><td rowspan="2">II</td></tr>
<tr><td>T2b</td><td>Parenchyme hépatique adjacent</td></tr>
<tr><td>T3</td><td>Veine porte (atteinte unilatérale)
Artère hépatique (atteinte unilatérale)</td><td>IIIA</td></tr>
<tr><td>T4</td><td>Veine porte (tronc ou atteinte bilatérale)
Artère hépatique commune
Canaux biliaires secondaires
- Atteinte bilatérale
- Atteinte unilatérale avec envahissement controlatéral de la veine porte ou de l'artère hépatique</td><td colspan="2">IVA</td></tr>
<tr><td colspan="6">* Le long du canal cystique, du canal hépatique commun, de l'artère hépatique commune et de la veine porte.
** Péri-aortiques, péri-caves, du tronc cœliaque et de l’artère mésentérique supérieure.

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).
N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluables ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).
M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).</td></tr>
</table>

Tableau 3. Classification TNM et le système de stades Adopté de http://www.tncd.org/

1.6. Diagnostic.

Le diagnostic du CCPH se heurte à la difficulté d'obtenir une preuve histologique et repose souvent uniquement sur un diagnostic d'imagerie.

1.6.1. La preuve histologique :

Le brossage des voies biliaire lors d'une cholangiographie endoscopique (CPRE) ou radiologique (percutané) est la méthode la plus utilisée pour obtenir la confirmation histologique. L'obtention d'une preuve histologique est recommandée avant de commencer un traitement palliatif ou néo-adjuvant, mais non indispensable avant un traitement chirurgical à visé curative.

1.6.2. Le diagnostic par l'imagerie et le bilan d'extension :

Différentes modalités d'imagerie médicale sont disponibles selon la localisation, la taille tumorale et le traitement prévu. En plus du bilan d'extension, ces examens sont indispensables pour distinguer un CCPH des autres sténoses biliaires tumorales (cancer de la vésicule biliaire) et des causes bénignes (syndrome de Mirizzi) qui partagent, dans la plupart des cas, la même présentation clinique ***(Watter et al., 1991)***.

- Tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne : cet examen se fait en quatre phases ; sans contraste, phase artérielle, phase veineuse (porto-cave) et une phase tardive (**Figure 15**). Le scanner permet de localiser la tumeur, d'évaluer l'état du foie et de déceler la présence d'atteintes locorégionales ou systémique. Il est l'examen de référence pour le bilan d'extension métastatique.

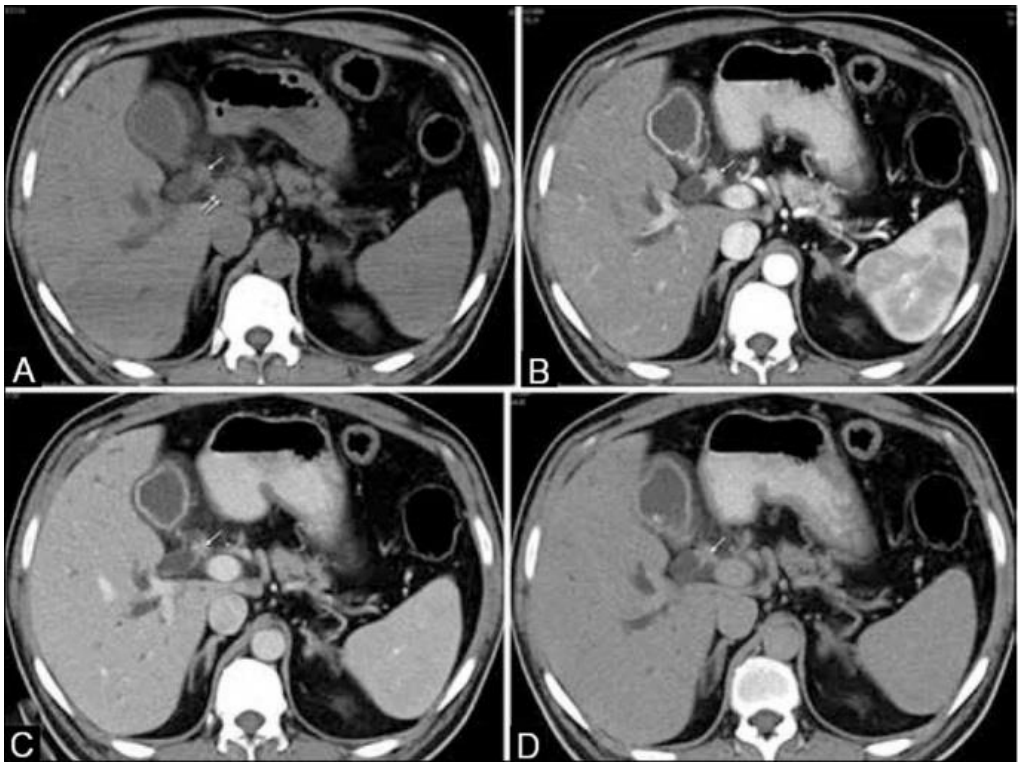


Figure 15. TDM montre la présentation du CCPH dans les quatre phases de scanner. Adopter de ***(Mahajan et al., 2015)***. **A**. TDM axiale sans contraste montre une iso dense masse hilaire. **B**. TDM axiale montre la prise de contraste en phase artérielle. **C, D**. TDM axiale montre la perte progressive de rehaussement dans la phase portale C, et la phase tardive D.

- Imagerie par résonance magnétique (IRM) : cet examen se fait en trois phases principales ; T1, T2 et phase de diffusion. Grâce à sa bonne qualité et à l'exploration 3D des voies biliaires (Cholangio-IRM) (**Figure 16**), cet examen fournit la meilleure précision de l'anatomie hépatique et de l'architecture de l'arbre biliaire notamment en cas de sténose biliaire haute ***(Soto et al., 1996)***.

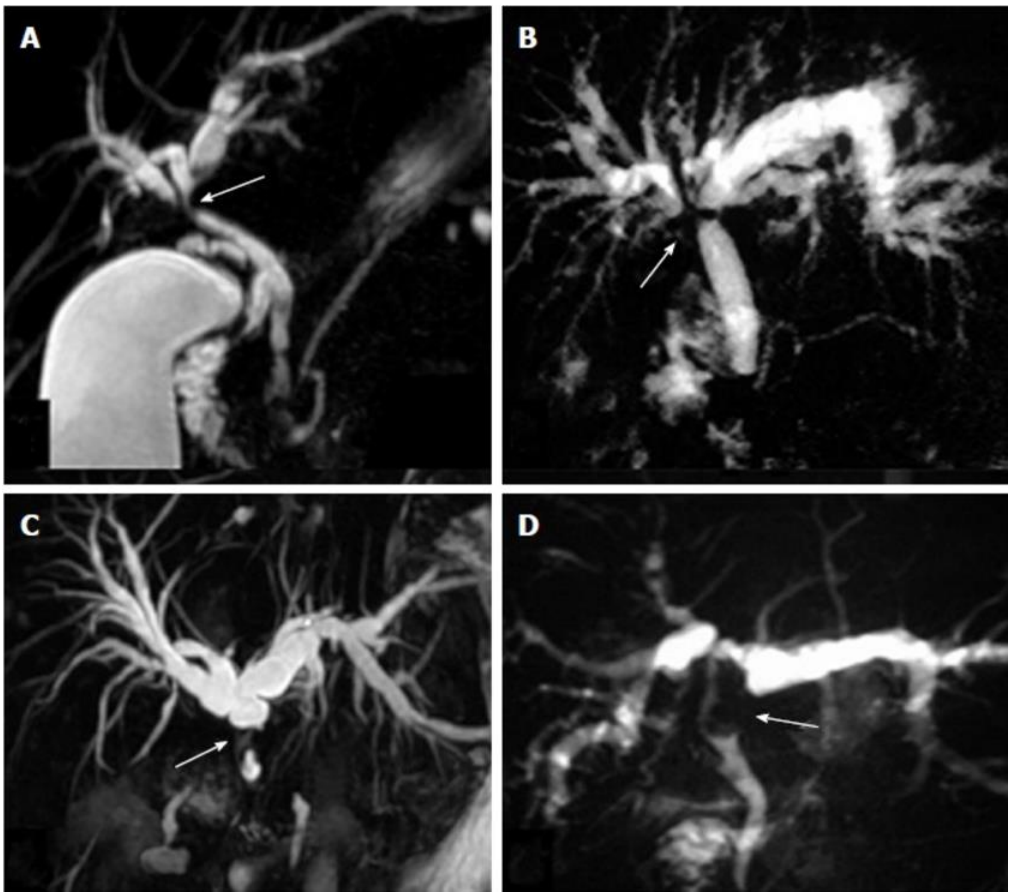


Figure 16. Cholangio-IRM montre différente présentation du CCPH. Adopté de ***(Madhusudhan et al., 2015)***. **A**. sténose biliaire hilaire. **B, C**. obstruction hilaire complète avec dilatation des voies biliaires intra-hépatiques. **D**. *intraluminal growing* type du CCPH.

- <u>Cholangiographie endoscopique ou percutanée</u> : le rôle diagnostic de ces examens est actuellement remplacé par la cholangio-IRM qui donne une meilleure visualisation de l'arbre biliaire sans exposer les patients aux risques septiques ou hémorragiques. Actuellement, ces techniques ne sont réalisées que lorsqu'un drainage biliaire préopératoire ou palliatif est indiqué.

1.7. La prise en charge :

Localisé dans la convergence biliaire, le CCPH se manifeste habituellement à un stade précoce par un ictère associé à une profonde altération de l'état général. Néanmoins, 75% des CCPH ne sont pas résécables du fait de l'envahissement des structures vasculaires de voisinage (artère hépatique, veine porte) controlatérales ou d'une atrophie hépatique.

Plusieurs recommandations ***(Khan et al., 2012, Rerknimitr et al., 2013)***ont été proposées dans le but de fournir la meilleure évaluation de cette tumeur et de proposer un traitement adéquat. Les recommandations actuelles sont résumées dans la **figure 17**.

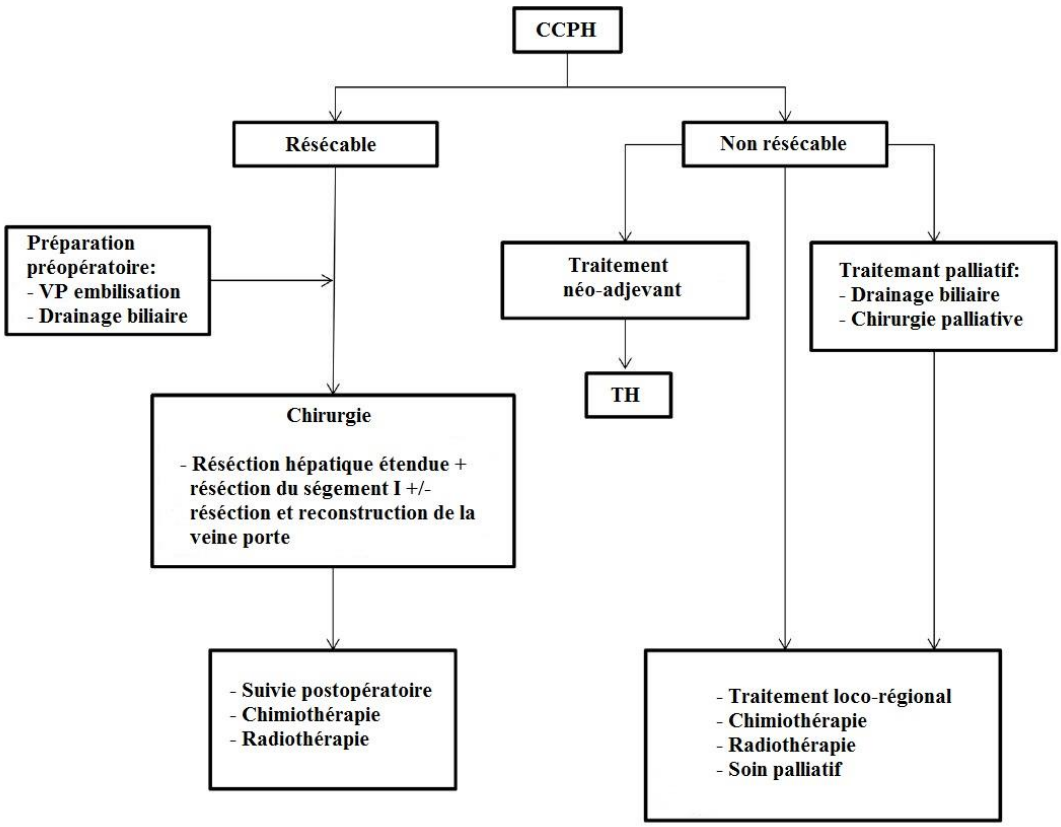


Figure 17. Les recommandations actuelles dans la prise en charge du CCPH. Adopté de ***(Cai et al., 2016)*** avec modifications. TH : transplantation hépatique.

1.7.1. Les critères de résécabilité :

La résection chirurgicale est le seul traitement à visé curative ***(Nathan et al., 2007)***. En dehors d'une dissémination systémique, les critères locorégionaux de résécabilité doivent être étudiés.

- L'atteinte vasculaire : l'envahissement controlatéral de la branche de l'artère hépatique ou de la branche portale ainsi que l'atrophie hépatique controlatérale sont des contre-indications formelles à la résection chirurgicale. Par contre, l'envahissement bilatéral des canaux biliaires secondaires (B-C type IV) ne contre-indique pas formellement la chirurgie sous-réserve d'une exérèse hépatique étendue.
- L'atteinte ganglionnaire : Elle reste toujours un sujet de controverse. Pour certaines équipes, l'atteinte N2 (péri-portaux, péri-duodénaux, péri-pancréatiques et para-aortiques) selon la classification TNM (stade IVB) représente une contre-indication formelle ***(Burke et al., 1998)*** alors que pour d'autres équipes la seule contre-indication ganglionnaire est la présence d'adénopathie para-aortique ***(Kosuge et al., 1999)***.
- L'atrophie hépatique controlatérale : il est classique de dire que l'atrophie du foie restant est une contre-indication à la chirurgie, notamment si un envahissement vasculaire ou biliaire segmentaire controlatéral est mis en évidence.

Malgré l'évolution des modalités de l'imagerie médicale, l'application préopératoire des critères de résécabilité reste difficile. La littérature montre que 15-50% des patients sont trouvés non résécable en peropératoire ***(Lee et al., 2010 ; Jarnagin et al., 2001)***. Pour cette raison, il est recommandé de réaliser une exploration

abdominale initiale en forme d'une cœlioscopie exploratrice ***(Fuks et al., 2008)*** soit d'une laparotomie, associé à un picking des ganglions suspects.

1.7.2. La prise en charge chirurgicale :

En cas de résécabilité présumée sur le bilan préopératoire, se pose la question de l'amélioration qualitative (fonction) et/ou quantitative (volume) du future foie restant, afin de diminuer les complications postopératoires ***(Ribero et al., 2016)***.

1.7.2.1. Le volume du futur foie restant (L'estimation de la quantité hépatique) :

L'insuffisance volumique hépatique est un facteur de risque connu d'insuffisance hépatique post-opératoire augmentant également les complications infectieuses ***(Schindl et al., 2005).*** L'évaluation du futur foie restant (FFR) est donc indispensable. La répartition volumique de chaque segment hépatique a bien été étudiée ***(Leelaudomlipi et al., 2002 ; Joyeux et al., 2003 ; Abdalla et al., 2004)***. Le foie droit représente 60-67% alors que le foie gauche et le lobe de Spiegel représentent 30-35% et 2-3%, respectivement. Par conséquent, un volume résiduel hépatique insuffisant est attendu lors d'une hépatectomie droite étendue au segment IV ou d'une hépatectomie gauche étendue au secteur antérieur droit.

Pour estimer le volume du FFR, plusieurs méthodes ont été proposées dont la plus utilisée est la volumétrie hépatique. Un pourcentage du FFR supérieur à 25-30% sur foie saint ***(Schindl et al., 2005 ; Elias et al., 1998)*** et supérieur à 40% sur foie pathologique (cholestase) est recommandé ***(Shimamura et al., 1997 ; Azoulay et al., 2000)***. Cette méthode nécessite un TDM ou une IRM abdominale qui mesure le volume du foie total et estime ensuite le pourcentage du FFR.

Une deuxième méthode repose sur l'estimation de l'index du poids du FFR par rapport au poids corporel du patient qui ne doit pas être inférieur à 0.5 ***(Truant et al., 2007)***.

1.7.2.2. L'embolisation portale (EP) (L'amélioration de la quantité hépatique) :

L'EP est une technique décrite en 1986 par Kinoshita et al. permettant à une hypertrophie du foie restant et donc d'élargir les indications de la chirurgie. L'interruption préopératoire du flux portal dans les territoires du foie devant être retiré, induit leur atrophie et l'hypertrophie compensatrice du FFR. Cette interruption peut être induite par la ligature chirurgicale d'une branche portale, par injection intra portale percutanée de colles ou d'agents sclérosants ou rarement par cathétérisme d'une veine iléocolique. L'EP est indiquée seulement en cas de petit FFR insuffisant (index FR/poids corporel < 0.5) ***(Farges et al., 2001)***.

1.7.2.3. La fonction hépatique (L'estimation de la qualité hépatique) :

La connaissance de la fonction hépatique préopératoire est indispensable avant la décision chirurgicale. Différentes méthodes permettent d'évaluer la qualité fonctionnelle du foie :

- <u>Le bilan hépatique (BH)</u> : le taux de bilirubine totale seul est insuffisant pour juger la fonction hépatique. La présence d'une cholestase hépatique sous forme d'une augmentation des GGT et PAL est retrouvée du fait de l'obstruction biliaire causée par la tumeur, alors que la présence d'une cytolyse hépatique sous forme d'une élévation des enzymes hépatiques (TGO et TGP) reflète la

fonction hépatique. L'augmentation de ces enzymes peut être aussi la conséquence d'une rétention biliaire tumorale.

- Scores de fonction hépatique : il existe plusieurs scores proposés pour évaluer la fonction hépatique et donner une idée pronostique chez les patients ayant un foie pathologique. Les deux scores les plus utilisés sont le score de Child-Pugh et le score de MELD.

Bien que la cirrhose hépatique ne soit pas connue comme un FDR, le CCPH peut se développer dans un foie cirrhotique. Dans ce cas, l'évaluation de la fonction hépatique à l'aide du score de Child-Pugh est importante pour juger de l'opérabilité. Ainsi les patients ayant un score de Child ≥ B8 sont considérés non éligibles à un traitement chirurgical ***(Abdelwahab et al., 2014)***. Le score de Child-Pugh repose sur cinq critères cliniques et biologiques qui reflètent bien qu'incomplètement la fonction hépatique (**Tableau 4**). Le grand avantage de ce score est sa simplicité d'utilisation alors que le fait qu'il ne peut être appliqué que chez les cirrhotiques limite son utilisation dans l'évaluation préopératoire avant hépatectomie pour CCPH.

	1 point	2 point	3 point
Encéphalopathie	Absente	Grade I et II	Grades III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée ou +
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine	> 50	40 à 50	< 40

Tableau 4. Score de Child-Pugh.

Le score MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) a été développé principalement pour prédire la survie chez les patients cirrhotiques avant mise en place d'un TIPS (*Trans-jugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt*) ***(Kamath et al., 2001)***. Ce score s'appuie sur le bilan biologique, le taux de créatinine et de la natrémie pour la fonction rénale, le taux de bilirubine et l'INR pour la fonction hépatique ainsi que sur l'étiologie de la cirrhose hépatique. Ces données permettent de déterminer un score entre 0 et 50 points. Actuellement, ce score permet d'estimer la mortalité à trois mois chez les patients opérés du foie ***(Delis et al., 2009)*** ou pour le suivi à long terme après transplantation hépatique ***(Suzuki et al., 2012)***.

- Clairance hépatique au vert d'indocyanine : Le vert d'indocyanine est un colorant exclusivement éliminé par le foie sans conjugaison ni cycle entéro-hépatique, dépourvu de toute toxicité. Après injection intraveineuse (bolus de 0,5 ou 0,25 mg/kg) de vert d'indocyanine, les concentrations sanguines sont déterminées par prélèvements sanguins après 5, 10 et 15 min puis dosage par spectrophotométrie ***(Sakka et al., 2004)***.

  Ce test est utilisé soit pour contribuer à porter l'indication opératoire (réserve hépatique), soit pour évaluer, en postopératoire immédiat, l'évolution de la fonction hépatique ***(Mei et al., 2017)***.

1.7.2.4. Le drainage biliaire préopératoire (DBP) (amélioration de la qualité hépatique) **:**

L'ictère représente le symptôme le plus fréquent d'un CCPH (91%), loin devant la douleur abdominale et/ou la perte de poids (36%) ***(Nakeeb et al., 1996)***. L'ictère majore les complications infectieuses posthépatectomie ***(Nagino et al., 1995)***.

Il a été démontré dans la littérature montre que les déterminants principaux de l'insuffisance hépatique postopératoire sont le pourcentage du FFR et la présence d'une angiocholite non drainée ***(Ribero et al., 2016 ; Cai et al., 2017)***. Néanmoins, une méta-analyse récente ***(Celotti et al., 2017)*** a conclu que le DBP est associé à une augmentation du taux des complications post-opératoires par rapport aux patients opérés d'emblée. De ce fait, plusieurs études ***(Laurent et al., 2008 ; Khan et al., 2012 ; Mansour et al., 2015 ; Uppal et al., 2015)*** ont cherché à déterminer les sous-groupes de patients pouvant bénéficier du DBP pour CCPH. Les indications actuelles de DBP sont :

- La présence d'une angiocholite.
- La malnutrition sévère.
- En cas d'EP nécessaire.
- En cas de chimiothérapie préopératoire.
- En cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Techniquement, il existe deux modalités pour réaliser un DBP, le drainage endoscopique et le drainage radiologique. Dans la littérature, il n'y a pas de consensus sur la supériorité d'une technique par rapport à l'autre.

- <u>Le drainage biliaire endoscopique (DBE)</u> : ce drainage est réalisé après CPRE. Ses avantages reposent sur la réalisation d'un drainage interne qui assure le passage de la bile dans le tube digestif ainsi que sur son efficacité pour drainer les sténoses biliaires basses (classe I, II selon Bismuth) ***(Wiggers et al., 2015)***. Néanmoins, plusieurs inconvénients sont associés à cette technique : le risque d'infection notamment une angiocholite ascendante, de pancréatite et un taux

d'échec remarquablement élevé qui nécessite un drainage complémentaire ***(Maguchi et al., 2007)***.

- Le drainage biliaire radiologique (DBR) : grâce au développement du drainage radiologique internalisé qui a amélioré la qualité de vie des patients suite à ce type de drainage (pas de drain externe), le DBR est recommandé par plusieurs équipes en cas de nécessité d'un DBP ***(Válek et al., 1995 ; Kloek et al., 2010)***. Ce type de drainage est réputé plus efficace pour les sténoses biliaires hautes (classe III, IV selon Bismuth) ***(Wiggers et al., 2015)*** et est associé à moins de complications infectieuses par rapport au DBE.

Concernant les complications à long-terme, le DBR semblait associé à une dissémination tumorale et à un taux de récidive tumoral plus élevé par apport au DBE. Néanmoins, ces résultats sont débattus dans la littérature.

1.7.2.5. La chirurgie :

Les principes chirurgicaux à respecter lors d'une intervention à visée curative chez les patients ayants un CCPH reposent sur les points suivants :

- Le choix du côté de l'exérèse hépatique : l'exérèse hépatique dépend de la classe selon Bismuth et de l'extension tumorale. Pour les classes I, l'exérèse des voies biliaire extra-hépatique avec une anastomose hilo-digestive semble suffisante. Pour classes II, III et IV, la lobectomie droite étendue au segment I ***(Nagino et al., 2006)*** (**Figure 18**) est l'exérèse la plus souvent utilisée en raison de plusieurs points techniques : la longueur du canal hépatique gauche qui permet d'obtenir une exérèse R0 en laissant une partie du canal gauche suffisante pour l'anastomose bilio-digestive, l'envahissement fréquent de l'artère hépatique droite qui passe au contact de la convergence biliaire et la facilité de reconstruire la branche portale gauche par rapport à la droite.

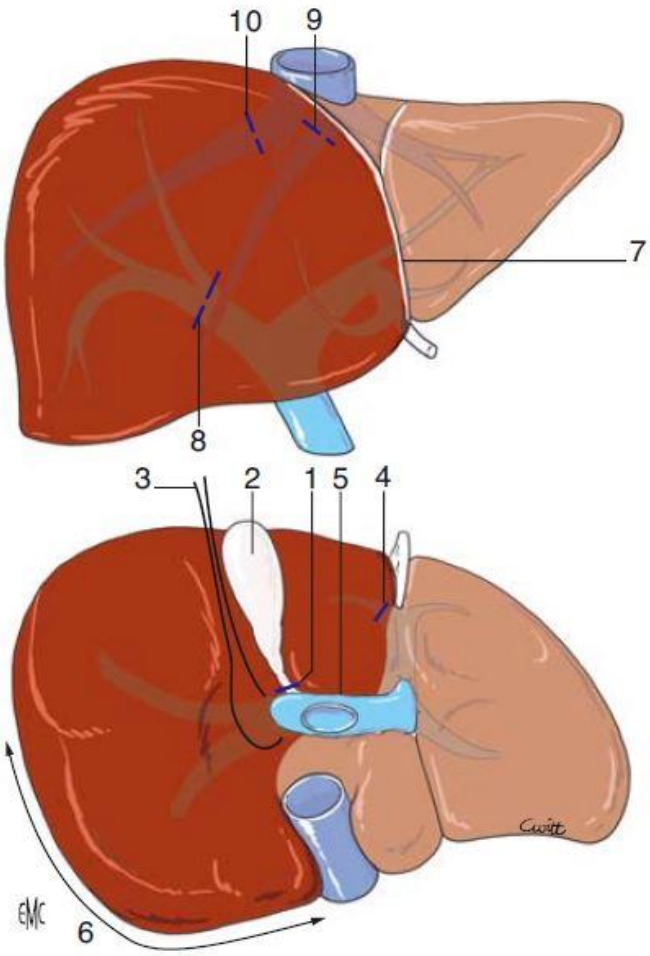


Figure 18. Les différents temps de la lobectomie droite étendue au segment I. **1** et **2**. Section du canal cystique et cholécystectomie ; **3**. Dissection et mise sur lacs des éléments pédiculaires droites ; **4**. Section des pédicules du segment IV ; **5**. Ouverture du bord postérieur du segment IV ; **6**. Libération du foie droit ; **7**. Ouverture du parenchyme à gauche du segment IV ; **8**. Ligature intra-parenchymateuse du pédicule droit ; **9**. Section de la veine hépatique médiane ; **10**. Section de la veine hépatique droite. Adopté et modifié d'Encyclopédie Médico-chirurgicale ***(Casting et al., 2013)***.

Pour les CCPH de classe IIIb ou IV selon Bismuth, l'envahissement tumoral de la bifurcation biliaire de segments 2 et 3 rend la lobectomie droite non réalisable. (**Figure 19**). Dans ce cas, une hépatectomie gauche étendue au secteur antérieur droit et au segment I reste l'intervention à priviléger.

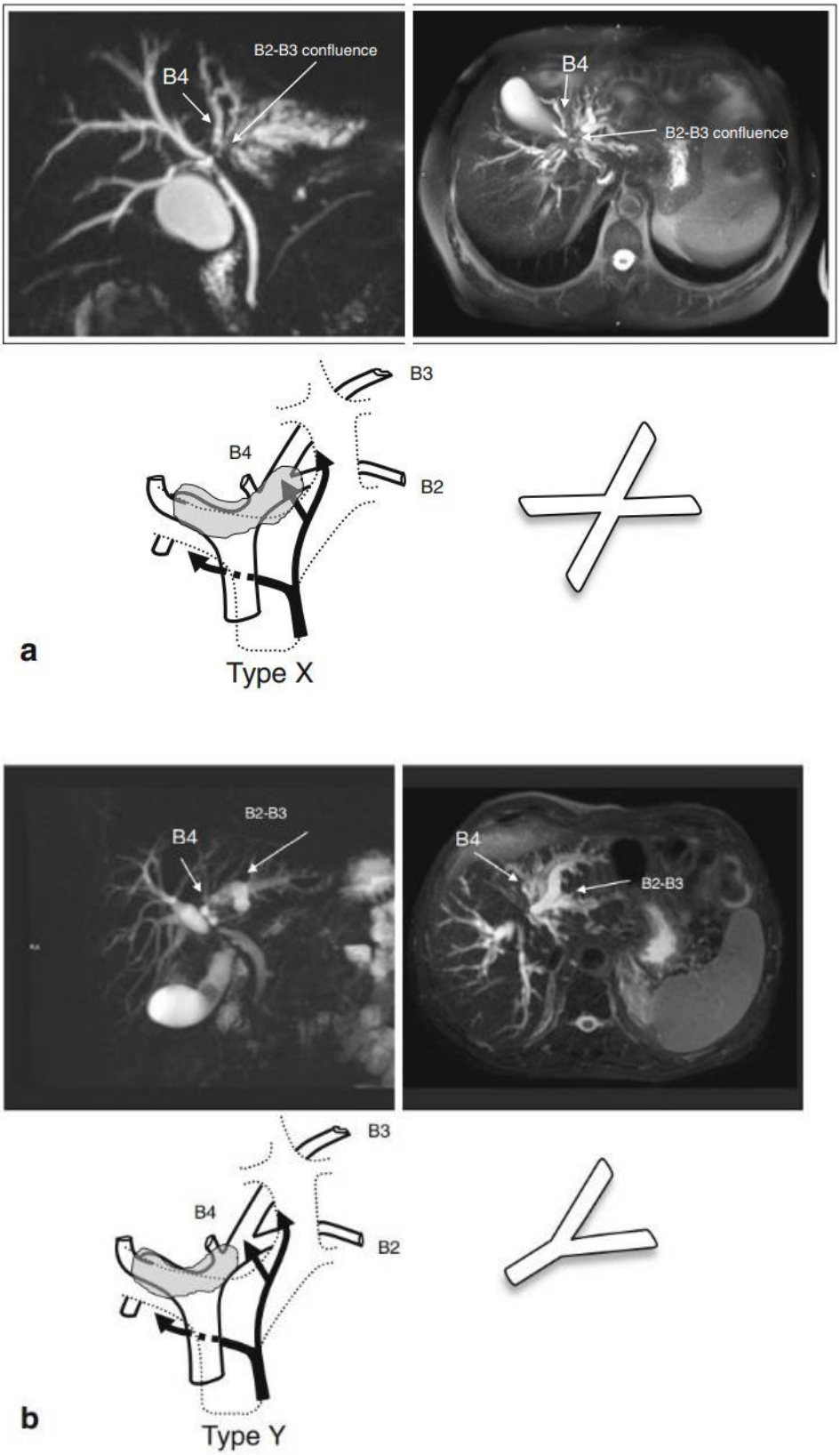


Figure 19. La classification de Renne. Adopté de ***(Boudjema et al., 2013)***. **a**. type X dans laquelle l'atteinte tumorale de la bifurcation 2-3 rend ce type non résécable. **b**. type Y qui est résécable grâce à l'absence d'envahissement de la bifurcation 2-3.

- L'exérèse du segment I : Du fait de ses rapports anatomiques intimes avec le hile, la résection systématique du segment I est recommandée en cas de CCPH car les canaux biliaires de ce segment sont envahis dans 70 à 90% des cas ***(Burke et al., 1998 ; Jarnagin et al., 2001 ; Nimura et al., 1990)***. La résection du segment I augmente la possibilité d'obtenir une marge saine (R0) et est associée à une survie à 5 ans de 46% comparée à 12% en son absence ***(Sugiura et al., 1994)***.
- La lymphadénectomie : Selon la classification TNM, l'atteinte ganglionnaire en cas de CCPH est classée en N1 (envahissement des ganglions dans le ligament hépato-duodénal) et N2 (envahissement des ganglions au-delà du ligament hépato-duodénal). La fréquence du statut N+ chez ces patients dépend de la classe selon Bismuth et du stade TNM. Elle varie de 6% pour classes I et II, à 45% pour classes III et IV ***(Aoba et al., 2013)***. L'atteinte ganglionnaire N1 n'est pas considérée une contre-indication pour l'exérèse chirurgicale alors que l'atteinte N2 est toujours débattue, représentant une contre-indication chirurgicale pour certains équipes ***(Burke et al., 1998)***. En pratique, la certitude de l'envahissement ganglionnaire en préopératoire ne peut pas être déterminée par l'imagerie. La sensibilité et la spécificité de l'imagerie pour prédire l'atteinte tumorale d'un ganglion de plus de 10 mm sont de 14% et 85% respectivement ***(Roche et al., 2003)***. En outre, la littérature montre une meilleure survie à 5 ans chez les patients N2 par apport aux non opérés ***(kitagawa et al., 2001)***. Pour ces raisons, la lymphadénectomie systématique impliquant les ganglions N1 et N2 est recommandée pour obtenir la meilleure survie ***(Nagino et al., 2013)***.

- La résection systématique de la veine porte : il n'y a pas de consensus dans la littérature sur le bénéfice de la résection portale systématique. *Neuhaus et al.* ont montré dans leur étude la supériorité de la résection en bloc de la veine porte et ses bifurcations en termes de survie à 5 ans qui était de 58% alors qu'elle était de 29% pour la résection limitée (P = 0.021). Néanmoins, une étude multicentrique récente ***(De Jong et al., 2013)*** montre l'association significative entre la résection portale systématique et la mortalité à 30 jours par apport à la résection hépatique seule (17.6% vs. 10.6% ; P = 0.03). Cette étude montre aussi l'absence de différence entre les deux techniques en termes de survie. En conclusion, la résection portale en cas de CCPH n'est recommandée qu'en cas d'envahissement portal pour lequel la libération de la veine porte ne peut pas être réalisée ***(Nagino et al., 2012)***.

En pratique et malgré toutes les précautions préopératoires, la prise en charge chirurgicale de CCPH est toujours associée à une morbidité et une mortalité non négligeable. Le taux de mortalité varie de 5 à 11% ***(Baer et al., 1993 ; Kosuge et al., 1999 ; Jarnagin et al., 2005 ; AFC 2009)*** pour laquelle l'insuffisance hépatique post-opératoire est la cause dans la majorité des cas. En outre, la chirurgie est grevée d'une morbidité sévère atteignant 30 à 40%. Les fistules biliaires, l'insuffisance hépatique, l'hémorragie et les abcès hépatiques et/ou intra-abdominaux sont les complications les plus fréquentes.

- Les complications biliaires : les complications biliaires après la resection du CCPH ne sont pas rares, elles surviennent dans 20% des cas ***(Kosuge et al., 1999 ; AFC 2009)***. Cliniquement, elles se manifestent, dans la plupart des cas, par une fistule biliaire, moins souvent par une collection biliaire (bilome) en

cas d'absence ou d'inefficacité du drainage autour de l'anastomose bilio-digestive ou de la tranche hépatique. La prise en charge de ces complications est la plus souvent conservative. Rarement, elle nécessite un drainage radiologique ou une reprise chirurgicale.

- L'insuffisance hépatique post-opératoire : l'optimisation préopératoire du foie restant permet de maintenir la fonction hépatique en postopératoire dans 90% des cas. En revanche, 10% ***(Kosuge et al., 1999 ; AFC 2009)*** des patients développent une insuffisance hépatique qui est définie par l'hyperbilirubinémie > 50 µmol/L associée à la diminution du taux de prothrombine < 50% à partir du cinquième jour postopératoire selon l'*International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS) ***(Fukushima et al., 2014)***.

1.7.2.6. Le traitement adjuvant :

Après la résection chirurgicale, environ 30% des cas de CCPH récidivent dont 60% d'une façon locorégionale ***(Jarnagin et al., 2003)***. Les facteurs de risque majeurs sont la marge d'exérèse R1 et le statut N+. Chez ces patients une radio-chimiothérapie adjuvante a montré un bénéfice pour le contrôle locorégional et la survie à long-terme ***(Todoroki et al., 2000 ; Nakeeb et al., 2002 ; Cheng et al., 2007 ; Kim et al., 2011)***.

1.7.2.7. La place de la transplantation hépatique (TH) :

Actuellement, en raison de l'absence du bénéfice d'une TH en termes de survie à 5 ans par apport à la résection hépatique R0 ***(Meyer et al., 2000)***, la TH n'est pas recommandée pour les CCPH résécables. Cependant, la TH représente une option prometteuse pour les patients ayant un CCPH non résécable. Quand elle est associée à une radio-chimiothérapie néo-adjuvante la survie à long-terme atteint jusqu'à 65% à 5

ans et à 59% à 10 ans ***(Darwish et al., 2012)***. En 1993, la *Mayo clinic* a adopté le concept de l'université du *Nebraska* (*USA)* et a développé le protocole de radio-chimiothérapie néo-adjuvante suivie par une TH. Leurs premiers résultats en 2000 et leur mise à jour en 2004 démontrent la bénéfice de ce protocole ***(De Vreede et al., 2000 ; Heimbach et al., 2004)***. En outre, les patients ayant un CCPH développé sur une CSP bénéficient plus de ce protocole que ceux ayant un CCPH de novo pour lesquels la survie à 5 ans est de 35 à 55% ***(Darwish et al., 2012 ; Rea et al., 2005)***.

Ce protocole est réservé à la tumeur d'un stade précoce (I ou II de TNM classification) sans dissémination locorégionale. Les critères d'inclusion et d'exclusion de ce protocole sont résumés dans le **tableau 5**.

Critères d'inclusion	**Critères d'exclusion**
Critères diagnostiques confirmatifs	CCIH
Biopsie endoscopique	Infection incontrôlée
CA-19.9 > 100mg/ml	Radio/chimiothérapies précédentes
Sténose biliaire en imagerie	Résection biliaire précédant
Tumeurs non résécable	Métastases (intra- extra-hépatiques)
Diamètre ≤ 3cm	Autre tumeur primitive
Absence des métastases	Biopsie Trans-pariétale

Tableau 5. Les critères d'inclusion et d'exclusion dans le protocole de Mayo clinique. ***(Rosen et al., 2010)***

En pratique, ce protocole repose sur l'administration d'une radio-chimiothérapie suivie par une curiethérapie intraluminale, puis une chimiothérapie

continue jusqu'au moment de la TH. Ce traitement est interrompu pendant l'exploration chirurgicale qui sert à confirmer le stade tumoral avant TH. (**Figure 20**).

Mayo clinic protocol
External beam radiation therapy (45 Gy in 30 fractions, 1.5 Gy twice daily) and continuous infusion 5-FU – administered over 3 weeks
↓
Brachytherapy (20 Gy at 1 cm in approximately 20–25 hours) – administered 2 weeks following completion of external beam radiation therapy
↓
Capecitabine – administered until the time of transplantation, held during perioperative period for staging
↓
Abdominal exploration for staging – as time nears for deceased donor transplantation or day prior to living donor transplantation
↓
Liver transplantation

Figure 20. Le protocole de radio-chimiothérapie néoadjuvante suivie par TH de la Mayo clinic. Adopté de ***(Rosen et al., 2010)***.

A ce jour, de nombreux arguments plaident pour une TH chez les patients résécable. Récemment, Ethun et al. ***(Ethun et al., 2017)*** ont publié leur étude rétrospective comparant la survie pour les CCPH réséqués et répondant aux critères du protocole de la Mayo clinic versus les CCPH de novo transplantés. Leurs résultats montrent la supériorité de la TH avec une survie de 54% contre 29% pour les CCPH réséqués (P = 0.03). (**Figure 21**).

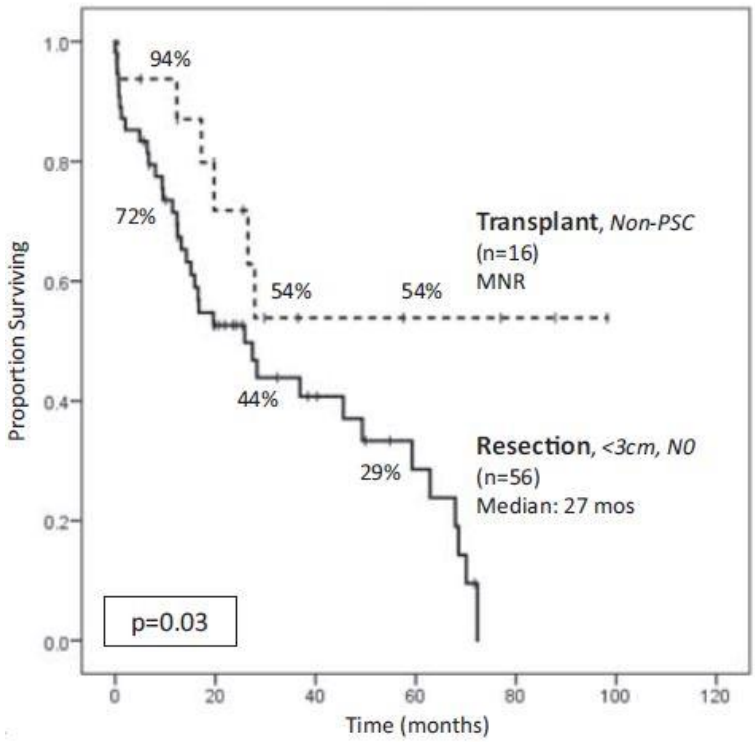


Figure 21. Comparaison en termes de survie entre TH et la résection du CCPH. Adopté de ***(Ethun et al., 2017)***.

1.7.3. La prise en charge palliative :

Cette option thérapeutique est réservée aux tumeurs non résécables sortant d'hors des indications de TH et/ou aux patients présentant un risque très élevé de mortalité postopératoire. L'objectif principal du traitement palliatif est de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie chez ces patients.

1.7.3.1. Le drainage biliaire palliatif :

Le drainage biliaire représente la principale mesure palliative pour les CCPH non opérables. Il permet d'améliorer la fonction hépatique, de traiter l'angiocholite, d'éliminer le prurit et de préparer le foie avant chimiothérapie. S'agissant d'un drainage permanent, il est recommandé qu'il soit réalisé par voie endoscopique avec la mise en place d'une prothèse métallique qui doit être le plus complet possible en privilégiant les secteurs fonctionnels ***(Vienne et al., 2010)***. Malgré les échecs

fréquents du drainage endoscopique chez les tumeurs de stade III et IV selon Bismuth, le drainage radiologique n'est recommandé qu'en cas d'échec du drainage endoscopique.

1.7.3.2. La chirurgie palliative :

Le drainage chirurgical palliatif du CCPH n'est pas recommandée dans la littérature. Plusieurs études ***(Kosuge et al., 1999)*** ont montré qu'elle est associée à une survie comparable à celle du drainage endoscopique mais avec une mortalité et morbidité non négligeable.

1.7.3.3. La radio-chimiothérapie :

Chez les patients ayant un CCPH non résécable et non transplantable, le meilleur traitement repose sur une radio-chimiothérapie associée à une curiethérapie intraluminale. En association avec un drainage biliaire, ce traitement permet de prolonger la médiane de survie de ces patients jusqu'à 13 mois ***(Valec et al., 2007)*** comparé au drainage seul.

1.8. les facteurs pronostiques et la survie:

Le CCPH est associée à une survie à long-terme faible. En Europe, elle est estimée à 17% à 5 ans **(*RARECAREnet project, 2016)***. La chirurgie à visé curative reste le seul traitement pouvant améliorer la survie **(*Burke et al., 1998 ; Hasegawa et al., 2007 ; Robles et al., 2013)***.

1.8.1. Les résultats de la résection chirurgicale à court-terme:

Selon le rapport de l'AFC publié en 2009, la mortalité postopératoire était de 10% en Europe. Plusieurs études orientales et occidentales ont mis en évidence un taux de mortalité inférieur à 6% dans les centres spécialisés ***(Kondo et al., 2004 ; Sano et al., 2006 ; Seyama et al., 2003 ; Nagino et al., 2005 ; Hemming et al., 2005 ; Jarnagin et al., 2005 ; Kawasaki et al., 2003 ; Hirano et al., 2010 ; Furusawa et al., 2014)***. Les causes principales de mortalité postopératoire sont l'insuffisance hépatique et le sepsis.

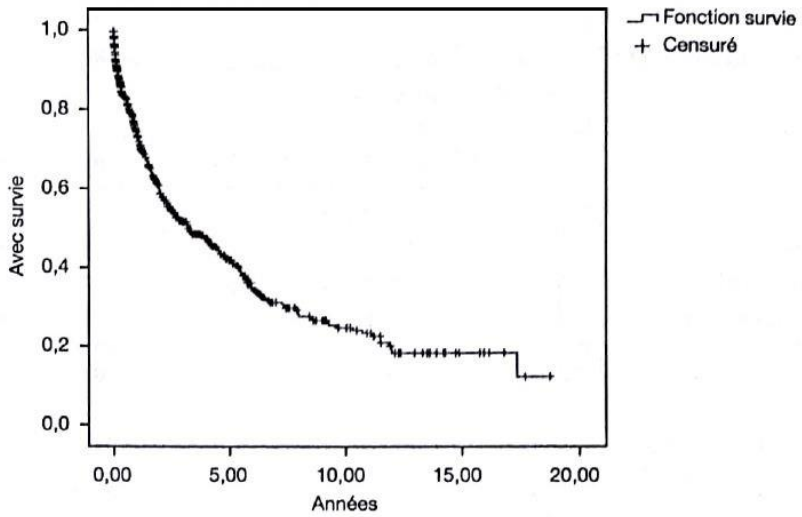
Malgré l'évolution récente dans la prise en charge peropératoire, la resection chirurgicale des CCPH reste une chirurgie lourde grevée d'une morbidité importante. Environ patient sur deux présente une ou plusieurs complications. La majorité des complications liée à la chirurgie sont des complications biliaires et infectieuses ***(Kondo et al., 2004 ; Sano et al., 2006 ; Seyama et al., 2003 ; Nagino et al., 2005 ; Hemming et al., 2005 ; Jarnagin et al., 2005 ; Kawasaki et al., 2003 ; Hirano et al., 2010 ; Furusawa et al., 2014)***.

Les facteurs de risque de morbi-mortalité sont peu étudiés dans la littérature avec des résultats discordants. Petit foie restant, la cholangite préopératoire ***(Sakata et al., 2009)***, la perte sanguine ***(Furusawa et al., 2014)***, le temps opératoire ***(Hirano et al., 2010)***, la resection hépatique étendue / la resection vasculaire associée ***(Gerhards***

et al., 2000) et la transfusion préopératoire ***(AFC 2009)***. L'obésité en revanche, n'a pas d'influence sur la morbi-mortalité quand elle est représentée par l'indice de masse corporelle dans ces études.

1.8.2. Les résultats de la resection chirurgical à long-terme :

Dans la littérature, la survie à 5 ans varie de 30 à 40%. En Europe, selon les résultats de l'enquête de l'AFC, la survie à 5 ans était de 41% avec une médiane de 38.2 mois (**Figure 22**). La survie sans récidive était de 34%. Les sites principaux de récidive étaient hépatiques, péritonéaux et pulmonaires.



	1 an	3 ans	5 ans
Survie	74 %	51 %	41 %
Patients exposés	n = 343	n = 188	n = 124

Figure 22. La survie globale tous gestes confondus. Adoptée du rapport AFC 2009 avec modifications.

Les analyses uni- et multivariées identifient plusieurs facteurs pronostiques qui modifient la survie à long-terme : la marge de résection, la présence de ganglion métastatique, la taille et la différenciation tumorale ***(Seyama et al., 2003 ;***

Klempnauer et al., 1997 ; Li et al., 2011 ; Dumitrascu et al., 2013). Récemment, *Bird et al*. ***(Brid et al., 2018)*** ont publié une méta-analyse basée sur 24 articles et étudiant l'effet de plusieurs facteurs sur la survie. L'effet groupé de chaque facteur a identifié les facteurs suivants comme des facteurs pronostiques affectant la survie à 5 ans :

- L'âge (HR = 1.16, IC = 1.04-1.28).
- Les classes T (HR = 1.49, IC = 1.30-1.70) et N (HR = 1.78, IC = 1.65-1.93) dans TNM classification.
- Envahissement micro-vasculaire (HR = 1.49, IC = 1.34-1.68).
- Envahissement peri-neural (HR = 1.54, IC = 1.40-1.68)
- Le degré de différentiation tumorale (HR = 1.54, IC = 1.38-1.78).
- La resection de la veine porte (HR = 1.54, IC = 1.15-1.70).
- L'état de la marge d'exérèse (HR = 1.77, IC = 1.57-1.99).

CHAPITRE II

Les objectifs de recherche

Les objectifs de recherche :

1. Estimer la répartition et l'incidence réelle du cholangiocarcinome et de ses sous-types en conduisant une étude de population dans le département du Calvados-France. Cette étude permettra aussi l'évaluation de leur profil clinique, leur prise en charge et leur survie.

2. Déterminer quelle voie d'abord est plus sécurisé et plus efficace pour réaliser un drainage biliaire préopératoire avant la resection chirurgicale de CCPH. les deux voies d'abord seront comparées en termes de morbi-mortalité postopératoire ainsi que la survie à long-terme.

3. Evaluer l'impact de la surface corporelle sur la suite chirurgicale en termes de morbi-mortalité. Cette étude permettra aussi à savoir si la surface corporelle ou l'indice de la masse corporelle qui représente le mieux des mesures anthropométrique.

CHAPITRE III

Présentation des travaux

Premier article

Epidemiology of intra-hepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma in French population.

Accepé au European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Epidemiology of intra-hepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma in French population

Aimen AL MAHJOUB ,MD[1,3,4]; Véronique BOUVIER ,MD[1,2,4]; Benjamin MENAHEM, MD[1,3,4]; Céline BAZILLE, MD-PHD[5]; Audrey FOHLEN, MD[6,7]; Arnaud ALVES, MD-PHD[1,3,4]; Andrea MULLIRI, MD[1,3]; Guy LAUNOY, MD-PHD[1,2,4]; Jean LUBRANO, MD[1,3,4].

1. UMR 1086 INSERM "Cancers et prévention" Centre François Baclesse 14045 Caen cedex, France.
2. Digestive cancer registry of Calvados, University Hospital of Caen, avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen cedex, France.
3. Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen cedex, France.
4. Medical University of Caen, 2 avenue des Rochambelles, 14033 Caen cedex, France.
5. Department of Histopathology, University Hospital of Caen, avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen cedex, France.
6. Department of Radiology, University Hospital of Caen, avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen cedex, France.
7. University of Caen, CEA, CNRS, ISTCT/CERVOxy group, 14000 Caen, France.

Corresponding author:

Aimen AL MAHJOUB, MD

Department of Digestive Surgery,

University Hospital of Caen,

Avenue de la côte de Nacre,

14032 Caen cedex, France

Mail almahjoub-a@chu-caen.fr

Tel +33231063221

Fax +33231064535

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interest.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Abstract

Objectives: to investigate the differences between cholangiocarcinoma (CC) sub-types in terms of incidence rate, clinical presentation, management and survival by applying a stable anatomical classification in a population-based study.

Basic methods: Cancer data for the period 2000-2012 were obtained from a specialized digestive cancer registry in the Department of Calvados, France. Patients' files were checked and the diagnosis was verified by two hepato-biliary surgeons. This approach prevents classifying peri-hilar cholangiocarcinoma (PHCC) as intra-hepatic cholangiocarcinoma (ICC), thereby allowing an accurate estimation of their respective epidemiological characteristics.

Main results: a total of 320 patients with CC were included. ICC represented 41% (130) while PHCC and distal cholangiocarcinoma (DCC) represented 36 (116) and 23% (74) respectively. The mean age at the time of diagnosis differed significantly between the three sub-types ($P < 0.05$). ICC was discovered accidently more than PHCC, which was associated significantly with clinical symptoms. No change in the incidence or survival rates of CC sub-types noticed except for PHCC, in which females had a significantly shorter median and a 5-year survival rate of 0% ($P < 0.05$).

Principal conclusions: the frequency of PHCC is overestimated in the literature. The anatomical reclassification of CC sub-types shows the stability of their incidence and survival rates. Considering ICC and PHCC as two different entities implies the need to assign a specific topographic code for PHCC.

Keywords

Cholangiocarcinoma classification**,** peri-hilar cholangiocarcinoma, incidence, survival.

INTRODUCTION

Cholangiocarcinoma (CC) is the second most common hepatic primary malignancy after hepatocellular carcinoma (HCC) and accounts for 3% of digestive cancer [1]. According to the TNM-AJCC-UICC 2016 [2] (8th edition), CC is to be classified anatomically into two main classes: intra-hepatic cholangiocarcinoma (ICC) and extra-hepatic cholangiocarcinoma (ECC), the latter being sub-divided into peri-hilar cholangiocarcinoma (PHCC), also known as Klatskin tumor [3], and distal cholangiocarcinoma (DCC). In the second version of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-2), PHCC was classified as an intra-hepatic tumor. In the third version [4] and its update in 2011, the morphological code of PHCC (8162/3) is cross-referenced to both ICC and ECC (C 22.1 and C 24.0 respectively) without assigning a specific topographic code. These successive modifications have made it difficult and sometimes misleading to interpret temporal trends in the incidence of intra- and extra-hepatic cholangiocarcinoma and the distribution of each sub-type of CC in the general population, as well as their epidemiological and clinical characteristics. In the last two decades, several studies have shown a wide variability in the incidence rates with an overall increase in the incidence of ICC while ECC has remained stable [5-14]. This increase in ICC incidence does not seem to be related to an improvement in tumor detection modalities [15] but may be a result of change in risk factor distribution from one region to another [16] or an artefact due to the change in classification.

Little is known about the specific natural history or clinical characteristics of each type of CC. Apart from anatomical differences, heterogeneity between CC sub-types is related to different variables including tumor microenvironment, clonal evolution, mode of extension and molecular abnormalities [17,18]. Moreover, while surgical resection strategies as the only known curative treatment of all CC sub-types share the same principles worldwide, they differ

according to CC location. Patient survival after surgical resection seems to be comparable between ECC and ICC [19] with marked improvement in the last decade [20].

This study sought to investigate the differences between CC sub-types in terms of incidence rate, clinical presentation, management and survival by applying a stable anatomical classification in a population-based study covering a 12-year period.

PATIENTS & METHODS

Study population

Since 1978, all patients with digestive tract cancers in the resident population of Calvados (France) have been recorded in a population-based cancer registry. Information is actively collected by the cancer registry staff from multiple sources: pathology laboratories, university hospitals, local hospitals, private specialists (gastroenterologists, surgeons, and oncologists) and general practitioners. The quality and completeness of the registry are certified every four years by an audit conducted by the National Institute for Health and Medical Research and the National Public Health Institute. Moreover, data quality is regularly checked by the International Agency for Research on Cancer. Because of the involvement of the entire medical profession and the multiplicity of data sources, all newly diagnosed cases are recorded. No cases are registered through death certificates alone.

Data collection

Cancer data for the period 2000-2012 were obtained from this specialized digestive cancer registry. All patients with topographic codes C22.1, C24.0, C24.8 and C24.9 (which assign for ICC, ECC, overlapping lesion of biliary tract and unspecified biliary tract cancer, respectively) were included for reclassification. Patients' files were checked and the diagnosis was verified by two hepato-biliary surgeons [JL, AAM]. Consensus for classification was

based on the following criteria: histo-pathology reports for resected tumors, and radiological and endoscopic investigations for unresectable ones. PHCC was defined as any biliary tract tumor arising from the cysto-choledochal junction upward to the right and left hepatic ducts before their further division, whereas ICC and DCC were defined as tumors occupying its proximal and distal limits, respectively. Gall bladder and ampullary cancers were excluded. This approach provided precise data and precluded classifying PHCC as ICC, thereby providing an accurate estimation of their respective epidemiological characteristics.

Data analysis

The demographic characteristics were presented as means, standard deviations and percentages and compared using the chi-square test. Annual sex-specific incidence rates were calculated for all cases of CC and for each sub-type with confidence intervals (CI) calculated according to the Consonni et al [21] method for low incidence rates. All rates were age-standardized to the SEGI population [22] and expressed as per 100000 individuals. Incidence rates were reported for two diagnostic periods (2000-2005, 2006-2012) and for the whole period. The average annual percentage change (AAPC) was calculated using the Poisson log-linear regression model for annual incidence rates.

Median and 5-year overall survival (OS), cancer-specific survival, sex-specific survival and period-specific survival rates were determined for the whole study period and for the two diagnostic periods (2000-2005, 2006-2012) using the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test for differences. Significance was set at $P < 0.05$. The end point of this study was 30 June 2016. Incidence rates and AAPC trends were calculated using STATA® and survival rates were calculated using SAS® 9.3.

RESULTS

Population characteristics

320 patients diagnosed with CC were included in this study: ICC represented 40.63% (130 cases) while PHCC and DCC represented 36.25 (116 cases) and 23.12% (74 cases), respectively. **Figure 1.** Nine patients were excluded from the study as they had unspecified biliary tract cancer or no data access was obtained. Nearly two thirds of the patients (61%) were males with a male/female ratio of 1.6:1 for total CC and for each sub-type. The mean age at the time of diagnosis was 71 years, which significantly different between all sub-types, *P* value < 0.05). ICC was more frequently discovered accidentally than in PHCC (28% and 6%, respectively) (*P* value < 0.05). No significant difference between the two diagnostic periods regarding the type of management was found despite an increase in the rate of resectability in PHCC and a decrease in that of ICC and DCC. **Table 1**.

Incidence rates according to sex, diagnostic period and cancer sub-type

The average age-standardized incidence rate (ASIR) for 100.000 inhabitants according to sex for total CC showed an incidence among males of 2.60 (AAPC 5.28%; *P* > 0.05; 95% CI –4.02% - +15.47%) and 1.10 among females (AAPC 5.12%; *P* > 0.05; 95% CI –8.79% - +9.62%) with a sex ratio of 2.4. **Table 2**. Despite the increase in the incidence between the two diagnostic periods (2000-2005 and 2006-2012), the analysis showed a non-significant evolution of the incidence rate over the total study period. For each sub-type, the incidence of ICC and ECC evolved differently. Regarding ICC, there was a non-significant increase in the incidence in both sexes (AAPC 5.31%; *P* > 0.05; 95% CI –8.56 - +21.29 in males and AAPC 15.96%; *P* > 0.05; 95% CI –6.96 - +44.51 in females). In contrast, the evolution in ECC showed an increased incidence in males and a decreased incidence in females in both PHCC and DCC sub-types. As in ICC, the results showed a non-significant evolution of incidence in

ECC. **Figure 2** shows the evolution of the incidence rates of CC and each sub-type for both sexes.

Overall and cancer-specific survival

The median OS was 6.7 months with a 1-, 3- and 5-year survival rate of 35.5, 13.9 and 7.2%, respectively. Cancer-specific survival was non-significantly longer in the PHCC group with a median survival of 7.1 months, followed by ICC (median survival of 6.7 months) and DCC (median survival of 6.1 months). **Figure 3**.

Survival rates according to sex and sub-type

The overall median survival for both males and females was comparable (7.6 vs. 6.3 months; P = 0.6051) **Figure 4**. When estimating the survival rates by sex and CC sub-type, we found a significant long survival in males in the PHCC group (9.1 vs. 4.7; P = 0.006) in comparison with females. In contrast, there was no significant difference between males and females in the ICC and DCC groups. **Table 3** shows survival by sub-type, sex and diagnostic period.

Survival rates according to diagnostic period and sub-type

There was a non-significant improvement in the overall median survival between the diagnostic periods (6 vs. 7.1 months for the periods 2000-2005 and 2006-2012, respectively, P = 0.0972) for total CC and for each sub-type **Figure 5**.

DISCUSSION

By applying a stable anatomical classification in a 12-year population-based study, we correctly classified PHCC as ECC and were able to analyze the three sub-types of CC in terms of incidence, clinical presentation, management and outcome. Our results show large

differences in their epidemiological and clinical characteristics in addition to the stability of their incidence and survival rates over time.

PHCC is the most common sub-type in the literature and represents 50 to 67% of CC (6-31% for ICC and 13-42% for DCC) [5,23,24], percentages considered as benchmarks for clinicians and researchers in the last two decades. Nevertheless, the studies that provided these values were based on surgical populations so there was a bias in their frequencies because the non-operated cases were not included. In our population, ICC, PHCC and DCC represent 41, 36 and 23% of total CC, respectively. We hypothesize that these changes in the frequency of ICC and PHCC could be due to the very poor rate of resectability for ICC in the previous studies or to a recent increase in the incidence of ICC compared to PHCC.

Irrespective of their common biliary origin, the three sub-types differ in their epidemiological characteristics as well as their treatment [17,18]. In the current study, the age at diagnosis differed significantly between PHCC and the other sub-types ($P < 0.05$). Moreover, ICC was discovered accidentally more frequently than ECC which is associated with clinical symptoms in more than 90% of cases ($P < 0.05$). This difference is due to their anatomical location, ECC tending to obstruct the common bile duct earlier. In the PHCC group, the earliness of the onset of symptoms along with the improvement in tumor detection could explain the increase in its rate of resectability from 19 to 26% over the two diagnostic periods (**Table 1**).

The appropriate topographic classification of PHCC as ECC is still a matter of confusion that is basically related to the lack of a specific topographic code. Researchers in a recent study [25] used the morphological code to reclassify PHCC as ECC. This revealed a 13% overestimation of the incidence of ICC that was related to the misclassification of 91% of PHCC as intra-hepatic tumor that was reported in a previous study based on the same registry [15]. In Europe, there is no clear idea about the incidence of ICC and ECC because of the controversial results of some recent reports [26-29]. This might reflect the fact that classifying

PHCC either as ICC or ECC is left to the clinicians' discretion, which subsequently has a great influence on the estimation of incidence. The present study shows a non-significant evolution of the incidence rates of CC and of each sub-type that could be the result of the steadiness of their risk factors. Furthermore, the stability of the ICC incidence rate supports the hypothesis that the recently reported increase in ICC incidence could be the result of misclassifying PHCC as ICC. Regarding incidence by sex, our analysis shows a higher incidence rate in males with a male/female ratio of about 2:1 in total CC and in each sub-type (**Tab.2**).

The current study shows comparable results regarding OS and cancer-specific survival with a median survival of 6.7 months for total CC and 6.7, 7.1 and 6.3 months for ICC, PHCC and DCC, respectively. Unlike the other hepato-biliary tumors (i.e. other hepatic and pancreatic malignancies), no significant improvement in OS or cancer-specific survival was noted over the two diagnostic periods, perhaps owing to the lack of innovation in their surgical and non-surgical treatments. In contrast to ICC and DCC, PHCC appears to be more aggressive among women. The analysis shows a significant difference in sex-specific survival with more males alive at 5 years. In addition, females have a significantly shorter and a 5-year survival rate of 0% ($P < 0.05$). (**Tab.3**). These results are consistent with a recent Canadian report [20] in which a significant difference between both genders was noted regarding the survival rate in ECC.

CONCLUSION

This population-based study shows that the frequency of PHCC is overestimated in the literature. The anatomical reclassification of CC sub-types shows the stability of their incidence and survival rates. Considering ICC and PHCC as two different tumors implies

assigning a specific topographic code for PHCC. This would facilitate future research and help in conducting studies to improve patients' survival.

References

1. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013; 145:1215-1229. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
2. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM Classification of malignant tumours. 8th ed. Hoboken (New Jersey), US: Wiley-Blackwell; 2016.
3. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965;38:241–56.
4. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd ed . Geneva (Switzerland) : *World Health Organization*; 2000.
5. de Oliveira ML, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245:755–762. DOI: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.
6. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012;56:848–854. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.015.
7. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303–1314. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7.
8. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009;136:1134–1144.
9. DeOliveira ML, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;53:1363–1371. DOI: 10.1002/hep.24227.

10. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33:1353–1357. DOI: 10.1053/jhep.2001.25087.
11. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002;2:10.
12. Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinome in England and Wales 1968-1998. *Gut* 2001;48:816–820.
13. Tyson GL, Ilyas JA, Duan Z, et al. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification. *Dig Dis Sci* 2014;59: 3103–3110. DOI: 10.1007/s10620-014-3276-2.
14. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *Oncologist* 2016 May;21(5):594-9. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
15. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40:472–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.030.
16. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:221-32. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.003.
17. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:512-522. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131.
18. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;13(5):261-80. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51.

19. Khan, S. A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut.* 2012;61, 1657–1669. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301748.
20. Flemming JA, Zhang-Salomons J, Nanji S, et al. Increased incidence but improved median overall survival for biliary tract cancers diagnosed in Ontario from 1994 through 2012: A population-based study. *Cancer*. 2016 Aug 15;122(16):2534-43. DOI: 10.1002/cncr.30074.
21. Consonni D, Coviello E, Buzzoni C, et al. A command to calculate age-standardized rates with efficient interval estimation. *The Stata journal* 2012; 12 :688-701.
22. Segi M, Fujisaku S, Kurihara M, et al. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954–1955 and their geographical correlation. *Tohoku J Exp Med* 1960; 72:91–103.
23. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-75.
24. Ercolani G, Dazzi A, Giovinazzo F, et al. Intrahepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma: Three different locations of the same tumers or three different tumors ?. *EJSO*. 2015;41:1162-1169. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.05.013.
25. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumours) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:873–5. DOI: 10.1093/jnci/djj234.
26. West J, Wood H, Logan RFA, et al. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. *Br J Cancer* 2006;94:1751–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603127.

27. Juliusson G, Jonasson JG, Jonsdottir SB et al. Biliary tract malignancies: a population-based study on incidence, prognosis and management of patients. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Dec;51(12):1520-1525. Epub 2016 Aug 24. DOI: 10.1080/00365521.2016.1218538.
28. Witjes CD, Karim-Kos HE, Visser O, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a low endemic area: rising incidence and improved survival. *HPB (Oxford)*. 2012;14(11):777-81. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00536.x.
29. Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, et al. Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jun 6;99(11):895-7. DOI: 10.1093/jnci/djk201.

Tables

Table 1: Basic characteristics of patients

Characteristics		ICC 130 (40.63%)	Vs.[1] *P*	PHCC 116 (36.25%)	Vs.[2] *P*	DCC 74 (23.12%)	Total CC 320
Age at diagnosis Mean (SD)	Total	68 (12.48)		73 (12.53)		76 (9.65)	71 (12.36)
	M	67 (12.63)	< 0.05[a]	70 (12.21)	< 0.05[a]	75 (9.76)	70 (12.27)
	F	69 (12.21)		76 (12.32)		78 (9.39)	74 (12.19)
Sex	M	79 (61%)	N.S.[b]	72 (62%)	N.S.[b]	45 (59%)	196 (61%)
	F	51 (39%)		44 (38%)		29 (41%)	124 (39%)
Mode of tumor discovery	Clinical symptoms	94 (72%)	< 0.05[c]	108 (93%)	N.S.[c]	71 (96%)	273 (85%)
	Accidental/screening	36 (28%)		8 (7%)		3 (4%)	47 (15%)
Management	Surgical resection						
	2000-2005	10 (28%)	N.S.[d]	8 (19%)	N.S.[d]	11 (36%)	80 (25%)
	2006-2012	21 (22%)		19 (26%)		11 (26%)	
	No surgery						
	2000-2005	26 (32%)	N.S.[d]	35 (43%)	N.S.[d]	20 (25%)	240 (75%)
	2006-2012	73 (46%)		54 (34%)		32 (20%)	

a. Student t test comparing mean age values.
b. Chi-square test comparing males and females.
c. Chi-square test comparing symptomatic vs. accidental tumor discovery.
d. Chi-square test comparing surgical vs. non-surgical management between two diagnostic periods.

1. ICC vs. PHCC.
2. PHCC vs. DCC.

Table 2: Incidence rates of cholangiocarcinoma by sub-type, sex and diagnostic period

		2000-2005		2006-2012		2000-2012			
		Crude Inc.	St Incidence (95 % CI)	Crude Inc.	St Incidence (95 % CI)	Crude Inc.	St Incidence (95 % CI)	AAPC (CI)	*P* value
Total CC	M	3.10	1.79 (1.33-2.37)	5.98	3.26 (2.71-3.92)	4.68	2.60 (2.23-3.03)	5.28 (-4.02;15.47)	0.276
	F	2.48	0.87 (0.61-1.25)	2.95	1.25 (0.93-1.66)	2.74	1.10 (0.88-1.37)	5.12 (-8.79;9.62)	0.490
ICC	M	1.21	0.78 (0.48-1.21)	2.45	1.34 (0.99-1.79)	1.88	1.11 (0.87-1.41)	5.31 (-8.56;21.29)	0.473
	F	0.63	0.26 (0.12-0.54)	1.54	0.75 (0.51-1.09)	1.13	0.55 (0.39-0.76)	15.96 (-6.96;44.51)	0.187
PHCC	M	1.00	0.51 (0.30-0.86)	2.31	1.33 (0.98-1.78)	1.72	0.98 (0.83-1.17)	7.25 (-7.89;24.88)	0.367
	F	1.17	0.35 (0.20-0.62)	0.81	0.33 (0.18-0.60)	0.97	0.33 (0.23-0.49)	-3.74 (-25.14;23.77)	0.766
DCC	M	0.89	0.50 (0.28-0.87)	1.22	0.50 (0.32-0.78)	1.07	0.50 (0.36-0.70)	1.56 (-17.43;24.93)	0.883
	F	0.68	0.25 (0.12-0.51)	0.61	0.18 (0.08-0.38)	0.64	0.31 (0.13-0.35)	-3.20 (-29.44;32.80)	0.840

Table 3: Survival rates of cholangiocarcinoma by sub-type, sex and diagnostic period

		2000-2005		2006-2012		2000-2012		
		Median survival in months	5-y survival % (95% CI)	Median survival in months	5-y survival % (95% CI)	Median survival in months	5-y survival (95% CI)	*P* value
Total CC	Total	6	4.6 (2.6-6.5)	7.1	9.3 (7.2-11.3)	6.7	7.6 (6.1-9.1)	0.0720[a]
	M (196)	9.9	5.1 (2.2-7.9)	10	8.4 (5.9-10.8)	7.6	7.4 (5.45-9.3)	0.6721[b]
	F (124)	4.1	3.9 (1.2-6.6)	7.5	11.1 (7.2-15.1)	6.3	8.1(5.5-10.7)	
ICC	Total	6.8	5.6 (1.7-9.4)	6.7	9.6 (6.4-12.8)	6.7	8.5 (6-11.1)	0.3974[a]
	M (79)	9.9	4.4 (0.1-8.6)	6.5	7.2 (3.7-10.6)	6.6	6.3 (3.6-9.1)	0.1766[b]
	F (51)	5.9	7.7 (0.3-15.1)	8.9	14.5 (8.4-20.6)	7.7	12.5 (7.6-17.5)	
PHCC	Total	6.3	4.7 (1.5-7.9)	7.7	9.3 (5.8-12.7)	7.1	7.6 (5.1-10.1)	0.0896[a]
	M (72)	10.1	10.5 (3.5-17.6)	8.1	10.8 (6.4-15.1)	9.1	10.8 (7.1-14.5)	0.006[b]
	F (44)	3.3	0	7.4	0	4.7	0	
DCC	Total	5.8	3.2 (0.1-6.4)	6.9	8.4 (4-12.8)	6.3	6 (3.2-8.9)	0.7301[a]
	M (45)	6.6	0	7.9	5.4 (0.6-10.1)	7.6	2.8 (0.1-5.5)	0.6271[b]
	F (29)	4.9	7.1 (0.3-14)	5.7	13.3 (4.6-22.1)	5.3	10.3 (4.7-16)	

a. Log-rank test between two diagnostic periods
b. Log-rank test between males and females.

Figures

Figure 1: Study flow chart.

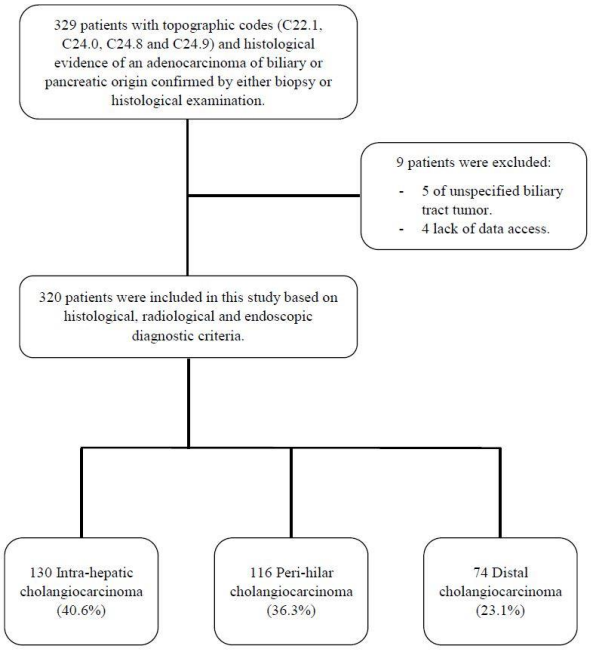


Figure 2: Incidence rates per 100000 person with confidence intervals for cholangiocarcinoma and each sub-type in males and females.

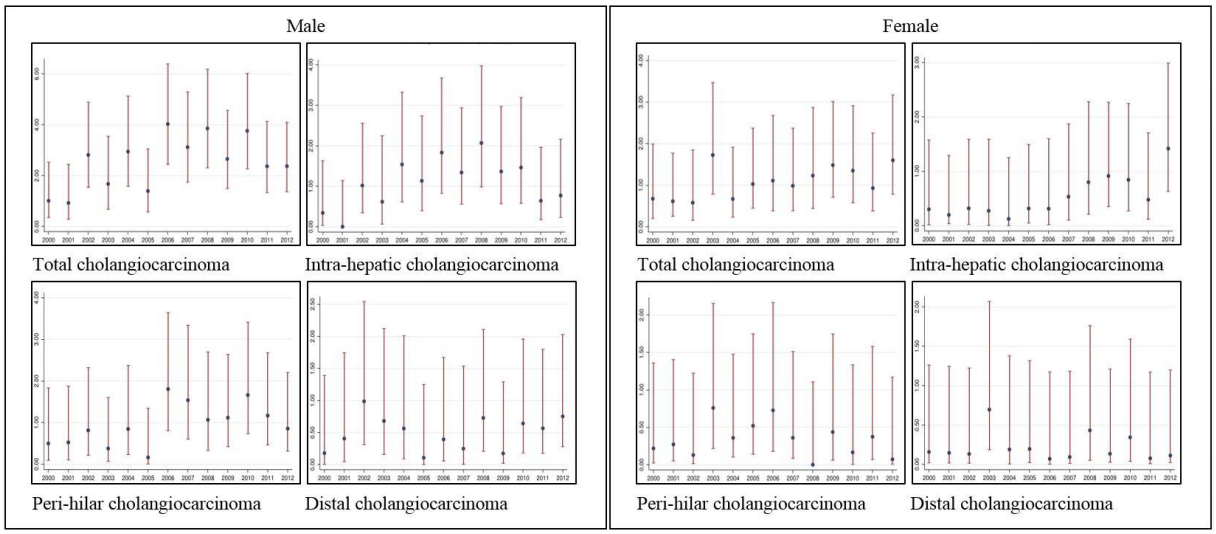


Figure 3: Survival by cholangiocarcinoma sub-type.

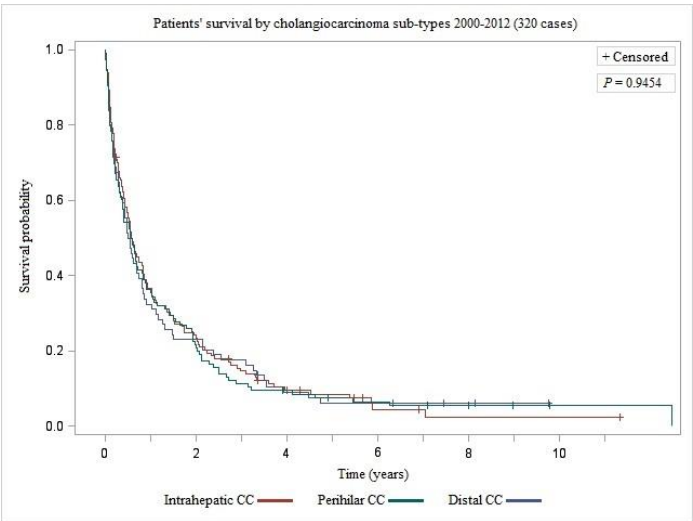


Figure 4: Survival rates according to sex and cholangiocarcinoma sub-type.

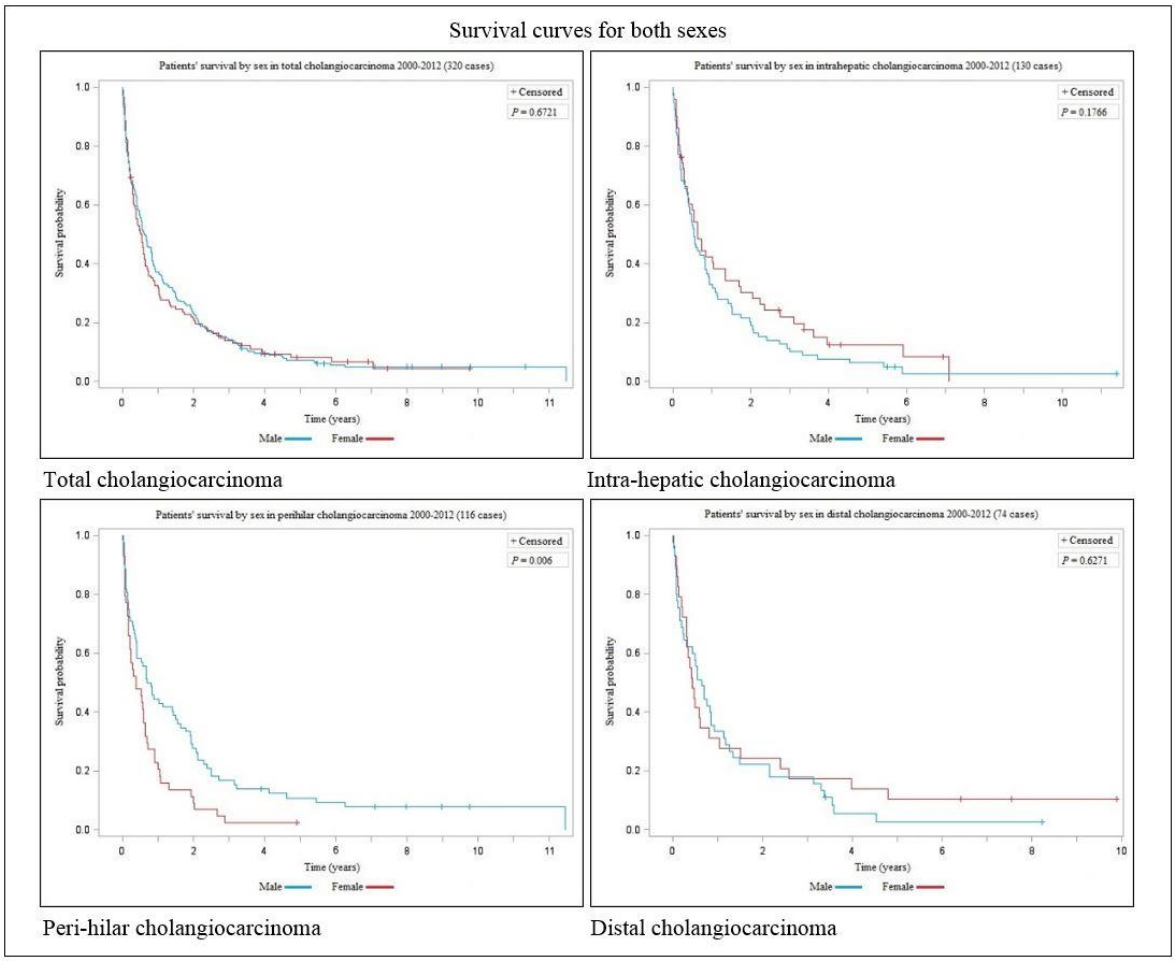
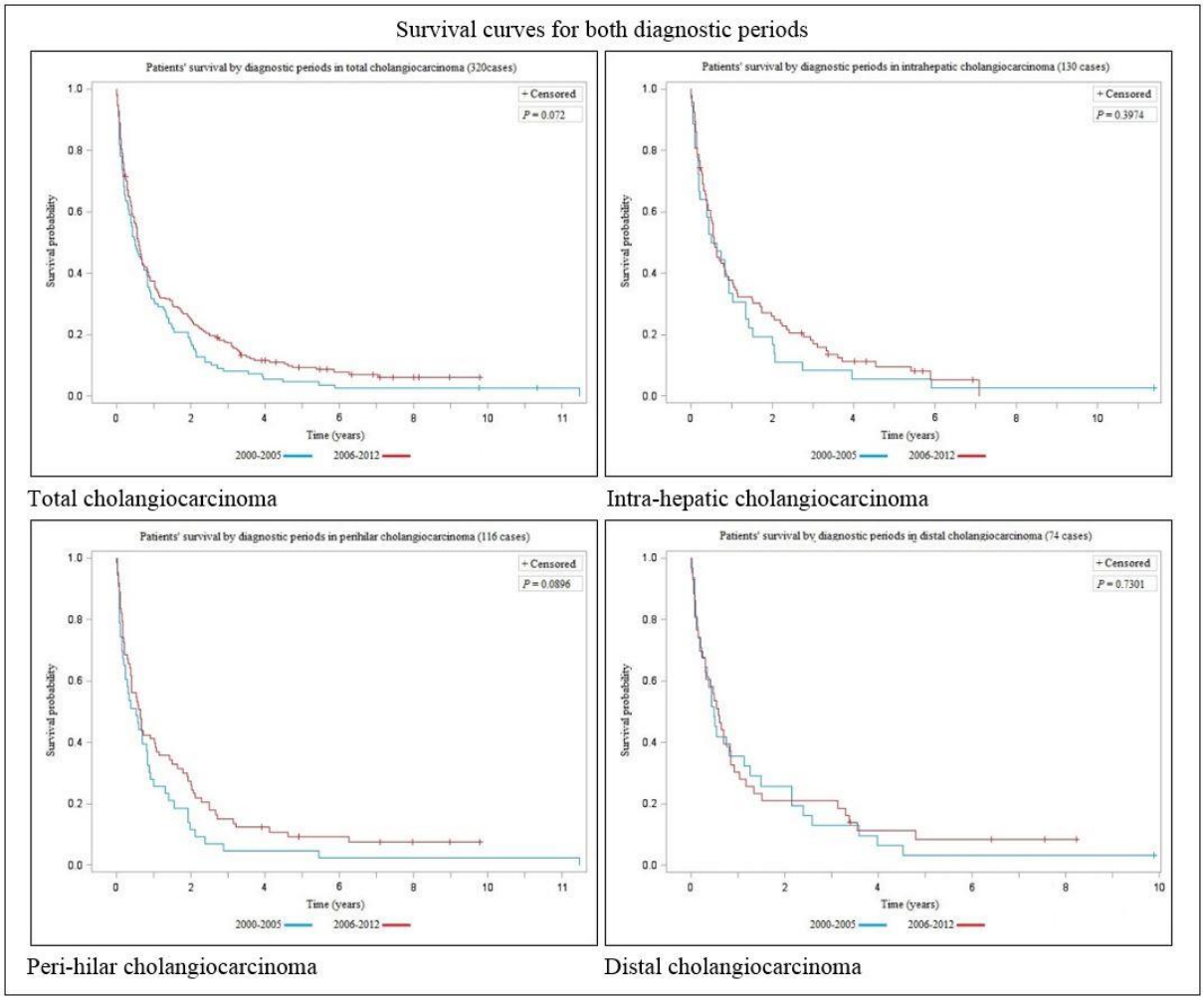


Figure 5: Survival by diagnostic period and cholangiocarcinoma sub-type.



Discussion:

Selon la 8 ème édition du TNM-AJCC-UICC 2016 ***(Brierley et al., 2016)***, le CC est classé anatomiquement en deux classes principales: le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCI) et le cholangiocarcinome extra-hépatique (CCE), ce dernier est subdivisé en cholangiocarcinome péri-hilaire (CCPH), également appelé tumeur de Klatskin ***(Klatskin 1965)***, et cholangiocarcinome distal (CCD). Dans la deuxième version de la classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O-2), le CCPH est classé comme tumeur intrahépatique. Dans la troisième version ***(Fritz et al., 2000)*** et sa mise à jour en 2011, le code morphologique du CCPH (8162/3) fait référence à la fois au CCI et au CCE (respectivement C 22.1 et C 24.0) sans attribuer de code topographique spécifique. Ces modifications successives ont rendu difficile et parfois trompeuse l'interprétation de l'évolution de l'incidence des cholangiocarcinomes intra- et extra-hépatiques et de la distribution de chaque sous-type de CC dans la population générale.

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs études ont montré une grande variabilité des incidences avec une augmentation de celle du CCI, alors que celle du CCE restait stable ***(de Oliveira et al., 2007 ; Khan et al., 2005 ; Khan et al., 2012 ; Everhart et al., 2009 ; de Oliveira et al., 2011 ; Patel et al., 2001 ; Patel et al., 2002 ; Taylor-Robinson et al., 1968 ; Tyson et al., 2014 ; Saha et al., 2016)***. Cette augmentation de l'incidence du CCI ne semble pas être liée à une amélioration des modalités de détection des tumeurs ***(Shaib et al., 2004)***, mais pourrait être soit le résultat d'une modification de la distribution des facteurs de risque d'une région à l'autre ***(Bergquist et al., 2015)*** soit plus vraisemblablement consecutive à un changement de classification.

L'histoire naturelle ou les caractéristiques cliniques de chaque type de CC sont mal connues dans la littérature. En dehors des localisations anatomiques évidentes, l'hétérogénéité entre les sous-types de CC dépend de nombreuses variables dont le microenvironnement

tumoral, l'évolution clonale, le mode d'extension et les anomalies moléculaires ***(Blechacz et al., 2011 ; Banales et al., 2016)***.

La resection chirurgicale reste le seul traitement curatif et est associé à une survie comparable entre ECC et ICC ***(Khan et al., 2012)*** avec une amélioration marquée au cours de la dernière décennie ***(Flemming et al. 2016)***.

Dans cette étude de population, nous avons classé tous les patients ayant un CC selon le site anatomique de leur tumeur grâce à l'imagerie ou à l'anatomo-pathologie chez les patients opérés. Grâce à cette technique, nous avons correctement classé les CCPH dans les CCE et avons pu analyser les trois sous-types de CC en termes d'incidence, de présentation clinique, de prise en charge et de résultat. Nos résultats montrent de grandes différences dans leurs caractéristiques épidémiologiques et cliniques. En outre, nous avons pu montrer la stabilité de leurs incidences et des taux de survie au fil du temps.

Le CCPH est le sous-type le plus fréquent dans la littérature et représente 50 à 67% des CC (6 à 31% pour le CCI et 13 à 42% pour le DCC) ***(de Oliveira et al., 2007 ; Nakeeb et al., 1996 ; Ecrolani et al., 2015)***. Ces pourcentages sont considérés comme des références pour les cliniciens et les chercheurs. Néanmoins, les études ayant fourni ces valeurs étaient basées sur des populations chirurgicales, de sorte qu'il y avait un biais manifeste car les patients non opérés n'étaient pas inclus.

Dans notre population, CCI, CCPH et CCD représentaient respectivement 41, 36 et 23% du total des CC. Nous émettons l'hypothèse que ces changements dans la fréquence des CCI et des CCPH pourraient être dus au très faible taux de résécabilité pour les CCI dans les études précédentes ou à une augmentation récente de l'incidence des CCI par rapport aux CCPH.

Indépendamment de leur origine biliaire commune, les trois sous-types diffèrent par leurs caractéristiques épidémiologiques ainsi que par leurs traitements ***(Blechacz et al., 2011 ; Banales et al., 2016)***. Dans notre étude, l'âge au moment du diagnostic différait de manière significative entre les CCPH et les autres sous-types (P <0,05). De plus, le CCI a été découvert accidentellement plus fréquemment que le CCE qui est associée à des symptômes cliniques dans plus de 90% des cas (P <0,05). Cette différence est secondaire à leurs localisations anatomiques respectives. L'obstruction de voie biliaire est plus précoce dans le CCE que dans le CCI. Dans le groupe CCPH, la précocité de l'apparition des symptômes et l'amélioration de la détection des tumeurs pourraient expliquer l'augmentation de son taux de résécabilité de 19 à 26% au cours des deux périodes diagnostiques.

La classification topographique appropriée des CCPH en tant que CCE induit une confusion qui est fondamentalement liée à l'absence d'un code topographique spécifique. Dans une étude récente, Walzel et al. ***(Walzel et al., 2006)*** ont utilisé le code morphologique pour reclasser les CCPH en tant que CCE. Cela a révélé une surestimation de 13% de l'incidence du CCI liée à la classification erronée de 91% des CCPH sous forme de tumeur intrahépatique qui avait été rapportée dans une étude antérieure basée sur le même registre ***(Shaib et al., 2004)***.

En Europe, l'incidence des CCI et des CCE est controversée en raison des résultats contradictoires d'études récentes ***(West et al., 1971 ; Juliusson et al., 2016 ; Witjes et al., 2012 ; Jespen et al., 1978)***. Ceci semble refléter le fait que le classement des CCPH comme CCI ou CCE est laissé à la libre interprétation des cliniciens, induisant une mésestimation de l'incidence. Notre étude montre une évolution non significative des taux d'incidence du CC et de chaque sous-type, cette stabilité pourrait être le fait de la stabilité de leurs facteurs de risque. En outre, la stabilité du taux d'incidence du CCI confirme l'hypothèse selon laquelle l'augmentation récemment signalée de l'incidence du CCI pourrait être le résultat d'une

mauvaise classification des CCPH en tant que CCI. En ce qui concerne l'incidence par sexe, notre analyse montrait un taux d'incidence plus élevé chez les hommes avec un ratio hommes / femmes d'environ 2:1 dans les CC totaux et dans chaque sous-type.

Notre étude a montré des résultats identiques concernant la survie globale (SG) et la survie spécifique liée au cancer (SSC) avec une survie médiane de 6,7 mois pour les CC totaux et de, respectivement, 6,7 ; 7,1 et 6,3 mois pour les CCI, CCPH et CCD. Contrairement aux autres tumeurs hépato-biliaires, aucune amélioration significative des SG ou SSC n'a été notée au cours des deux périodes diagnostiques, peut-être en raison du manque d'innovation dans leurs traitements chirurgicaux et non chirurgicaux.

Contrairement aux CCI et aux CCD, les CCPH semblent être plus agressif chez les femmes. L'analyse montre une différence significative de la survie spécifique liée au sexe (SSS) avec plus d'hommes vivant à 5 ans. De plus, les femmes ont une survie médiane significativement plus courte que chez les hommes et un taux de survie à 5 ans de 0% ($P < 0,05$). Ces résultats sont concordants avec un récent rapport canadien ***(Flemming et al., 2016)*** dans lequel une différence significative entre les deux sexes a été notée concernant le taux de survie des CCE.

Cette étude de population montre que la fréquence des CCPH semble surestimée dans la littérature. Le reclassement anatomique des sous-types de CC montre en réalité une stabilité de leurs incidences et de leurs taux de survie. Considérer les CCI et les CCPH comme deux tumeurs différentes implique d’attribuer un code topographique spécifique aux CCPH. Au-delà de simple enregistrement, cela semble indispensable afin d’améliorer la prise en charge des patients.

Deuxième article

Preoperative biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: Is percutaneous transhepatic biliary drainage safer and more effective than endoscopic biliary drainage?

A meta-analysis

Publié au Journal of Vascular and Interventional Radiology

CLINICAL STUDY

Preoperative Biliary Drainage in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Safer and More Effective than Endoscopic Biliary Drainage? A Meta-Analysis

Aimen Al Mahjoub, MD, Benjamin Menahem, MD, Audrey Fohlen, MD, Benoit Dupont, MD, Arnaud Alves, MD, PhD, Guy Launoy, MD, PhD, and Jean Lubrano, MD

ABSTRACT

Purpose: To determine the best initial procedure for performing preoperative biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma (PHCC).

Materials and Methods: MEDLINE/PubMed and the Cochrane database were searched for all studies published until June 2016 comparing endoscopic biliary drainage (EBD) and percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) for preoperative biliary drainage. Meta-analysis was performed by using Review Manager 5.3 software.

Results: Four retrospective studies were identified that met the criteria. The analysis was performed on 433 patients who underwent preoperative biliary drainage for resectable PHCC. Of those, 275 (63.5%) had EBD and 158 (36.5%) had PTBD as the initial procedure. The overall procedure-related morbidity rate was significantly lower in the PTBD group than in the EBD group (39 of 147 [26.5%] vs 82 of 185 [44.3%]; odds ratio [OR], 2.23; 95% confidence interval [CI], 1.39–3.57; $P = .0009$). The rate of conversion from one procedure to the other was significantly lower in the PTBD group than in the EBD group (8 of 158 [5.0%] vs 73 of 275 [26.5%]; odds ratio, 4.76; 95% CI, 2.71–8.36; $P < .00001$). Pancreatitis occurred only in the EBD group (25 of 275 [9.0%] vs 0 of 158; OR, 7.46; 95% CI, 3.02–18.44; $P < .0001$). The cholangitis rate was significantly lower in the PTBD group than in the EBD group (12 of 158 [7.6%] vs 93 of 275 [33.8%]; OR, 5.41; 95% CI, 2.75–10.63; $P < .00001$).

Conclusions: This meta-analysis shows that PTBD has a lower rate of complications than EBD as the initial procedure to perform preoperative biliary drainage in resectable PHCC. PTBD is associated with less conversion and lower rates of pancreatitis and cholangitis.

ABBREVIATIONS

CI = confidence interval, EBD = endoscopic biliary drainage, OR = odds ratio, PHCC = perihilar cholangiocarcinoma, PTBD = percutaneous transhepatic biliary drainage

INTRODUCTION

Perihilar cholangiocarcinoma (PHCC; also called Klatskin tumor) (1) is the most common localization of cholangiocarcinoma and accounts for two thirds of all biliary malignancies. Jaundice is the usual presenting symptom. Surgical resection is still the only curative treatment and is associated with a 5-year survival rate of approximately 50% (2–4). As a result of its localization at the liver hilum, resection with free margins (ie, R0)

From the Unité Mixte de Recherche 1086, Institut National Scientifique et Recherche Médicale "Cancers et prevention" (A.A.M., B.M., A.A., G.L., J.L.), Centre François Baclesse, Caen, France; Departments of Digestive Surgery (B.M., A.A., J.L.), Radiology (A.F.), and Hepatogastroenterology (B.D.), University Hospital of Caen, Caen, France; and Medical University of Caen (B.M., A.A., J.L.), Caen, France. Received July 19, 2016; final revision received December 13, 2016; accepted December 17, 2016. **Address correspondence to** J.L., Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen, France; E-mail: lubrano-j@chu-caen.fr

None of the authors have identified a conflict of interest.

© SIR, 2017

J Vasc Interv Radiol 2017; 28:576–582

http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2016.12.1218

requires an extended hepatectomy in most cases. Surgery is performed in patients with impaired liver function and leads to high postoperative mortality and morbidity rates (5–7). Therefore, preoperative biliary drainage is advocated (8–10).

Endoscopic biliary drainage (EBD) and percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) are the two preoperative biliary drainage procedures available. No consensus has been reached about the preferred approach, so the choice is usually made according to local expertise and availability. Many studies have compared the two techniques in the management of PHCC, but they include preoperative and palliative stent placement or incorporate patients treated with a crossover procedure after failure of the first procedure. The aim of the present meta-analysis was to determine if PTBD is safer and more effective than EBD for preoperative biliary drainage in resectable PHCC based on the information available as of June 2016.

MATERIALS AND METHODS

Data Review and Extraction

A systematic review of the literature published by June 2016 was performed by searching abstracts in MEDLINE and the Cochrane Database using the search terms [preoperative biliary drainage] AND [endoscopic biliary drainage] AND [percutaneous biliary drainage] AND [cholangiocarcinoma] AND [random*]. The search was limited to articles published in English and performed on human subjects. Two investigators independently searched the databases and read titles, abstracts, and full-length articles and selected articles to include in the analysis. The investigators also reviewed the reference lists of selected articles and previously published meta-analyses on the subject. No unpublished data or data published only in abstract form or not in a full-length article were included in the analysis.

Differences of opinion were resolved by consensus with a third investigator. The following information was extracted from the studies included: date, design, study period, number of patients who underwent each type of procedure, inclusion and exclusion criteria, procedure techniques, definitions of complications, procedure-related morbidity rate, initial technical success rate, conversion rate, incidences of pancreatitis and cholangitis, and postoperative (ie, after hepatectomy) morbidity and mortality rates. Missing data were requested from the authors of the included studies. Because all studies included were retrospective observational ones, the Newcastle–Ottawa scale (11) was used to assess their quality.

Inclusion Criteria

All studies published in English comparing the outcomes of the two procedures for resectable PHCC were included. All studies in unresectable perihilar tumors and those comparing the two techniques as the only approach without taking into consideration conversion to the other were excluded from the analysis.

Outcomes

The primary outcome of this study was the overall procedure-related morbidity rate, which was mainly defined according to the Cotton classification (12) (**Table 1**) (13–16). The secondary outcomes studied and their definitions are summarized in **Table 2** (13–16).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed by using Review Manager 5.3 software (Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom). If no evidence of heterogeneity was found, a fixed model was used; otherwise, a random-effects model was used. Heterogeneity was assessed by using I^2 statistics, with values greater than 50% considered to indicate significant heterogeneity. The odds ratio (OR) was calculated for each study from the number of evaluable patients, and their two-sided 95% confidence intervals (CIs) were used to confirm effect size estimation and test criterion. The Mantel–Haenszel OR (or Peto OR when necessary) was calculated for dichotomous variables, and the relative risk was calculated for rare events if necessary. P value for overall effect was calculated with the Z test, and significance was set at $P < .05$.

Table 1. Studies Included in the Meta-Analysis (13–16)

		No. of Participants			
Study, Year	**Study Period**	**EBD**	**PTBD**	**Total**	**Procedure-Related Morbidity Definition**
Jo et al (13), 2016	2005–2012	61	37	98	Reported but not classified
Kim et al (14), 2015	2000–2012	44	62	106	Cotton classification
Kawakami et al (16), 2011	1999–2009	80	48	128	Cotton classification
Kloek et al (15), 2010	2001–2008	90	11	101	Not reported

Note–All studies were retrospective in design. All compared EBD vs PTBD as initial approach.
EDB = endoscopic biliary drainage; PTBD = percutaneous transhepatic biliary drainage.

Table 2. Definition of Secondary Outcomes in Included Studies (13–16)

Study	Initial Technical Failure	Conversion	Pancreatitis	Cholangitis	Total Postoperative Morbidity	Postoperative Mortality
Jo et al (13)	Failure of biliary drainage from first attempt	Change from initial PBD method to another due to failure or complications	Reported but not classified	Reported but not classified	Reported but not classified	Deaths during hospitalization
Kim et al (14)	Failure of biliary drainage from first attempt	Change from initial PBD method to another due to failure or complications	Based on Cotton classification	Based on Cotton classification	Based on Clavien–Dindo classification	Deaths during hospitalization
Kawakami et al (16)	Not reported	Change from initial PBD method to another due to failure or complications	Abdominal pain > 24 h associated with elevated serum amylase*	Fever > 38°C with elevated liver enzyme levels that improved after catheter replacement	Reported but not classified	Deaths during hospitalization
Kloek et al (15)	Failure of stent insertion and biliary decompression	Change from initial PBD method to another due to failure or recurrence of complications	Persistent abdominal pain associated with elevated serum amylase*	Fever > 38.5°C without demonstrable cause persists > 24 h, biochemical evidence of cholestasis and infection (CRP, WBC)	Not reported	Not reported

*Level greater than three times the upper limit of normal.
CRP = c-reactive protein; PBD = percutaneous biliary drainage; WBC = white blood cell.

RESULTS

Study Characteristics

Twelve full-text articles were reviewed after a selection process (Fig 1). Eight studies were ruled out as a result of study design or type of study. Finally, four retrospective studies published as full-length articles were included (13–16). These studies included 433 patients with resectable PHCC who received preoperative biliary drainage. Of these patients, 275 (63.5%) underwent EBD and 158 (36.5%) underwent PTBD. The characteristics of the studies are shown in Table 1.

Regarding patient characteristics, all studies included mentioned that there was no significant difference between PTBD and EBD groups in terms of sex, associated comorbidities, preoperative bilirubin level (except in one study in which bilirubin level was significantly higher in the PTBD group [13]), and liver dysfunction. In addition, no significant difference was found regarding Bismuth classifications except in one study in which more patients had type IV tumors in the PTBD group (13).

Overall Procedure-Related Morbidity

Three studies reported the overall procedure-related morbidity, with rates of 44.3% (82 of 185) in the EBD group and 26.5% (39 of 147) in the PTBD group. Analysis showed that the overall procedure-related morbidity rate was significantly higher in the EBD group (OR, 2.23; 95% CI, 1.39–3.57; $P = .0009$; Fig 2).

Initial Technical Failure

Initial technical failure rate was reported in three studies. It was 21.5% (42 of 195) in the EBD group and 24.5% (27 of 110) in the PTBD group, with no significant difference between the two groups (OR, 1.51; 95% CI, 0.79–2.87; $P = .21$; Fig 3).

Conversion

Rate of conversion to the other procedure was reported in all the studies (13–16). It was 26.5% (73 of 275) in the EBD group and 5.0% (eight of 158) in PTBD group, with a significant difference between the two techniques in favor of PTBD (OR, 4.76; 95% CI, 2.71–8.36; $P < .00001$; Fig 4).

Pancreatitis

All the studies reported the rate of pancreatitis in the two groups (13–16). It was 9.0% (25 of 275) in the EBD group and 0% (0 of 158) in the PTBD group, with a significant difference between the two groups in favor of PTBD (OR, 7.46; 95% CI, 3.02–18.44; $P < .0001$; Fig 5).

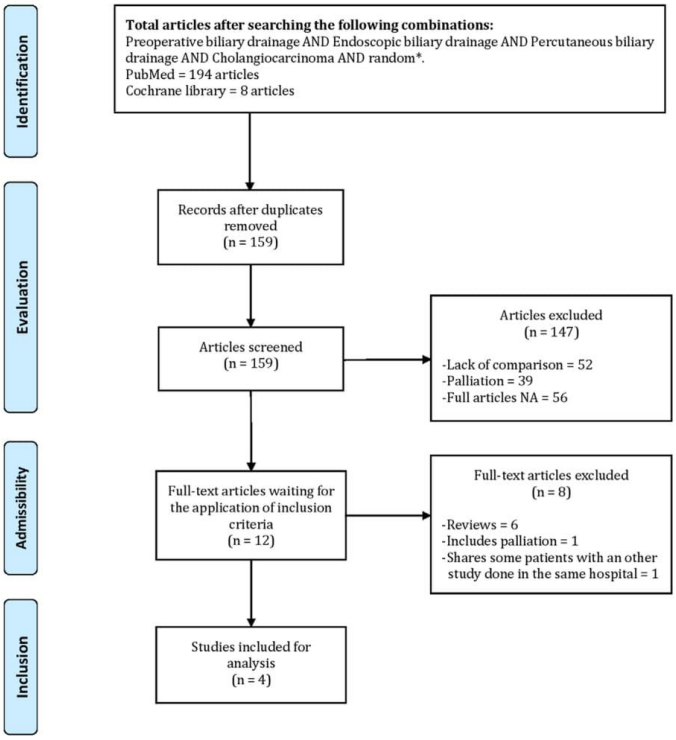


Figure 1. Flow chart of study selection process.

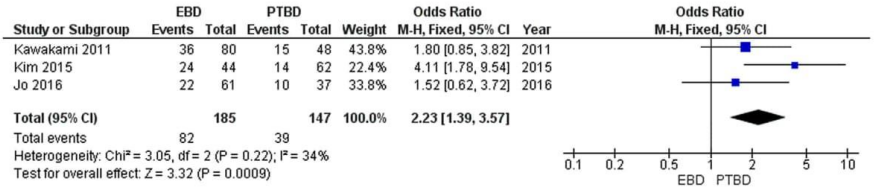


Figure 2. Forest plot of overall procedure-related morbidity rate between EBD and PTBD.

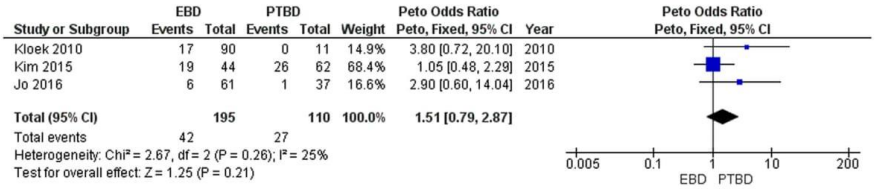


Figure 3. Forest plot of initial technical failure rate between EBD and PTBD.

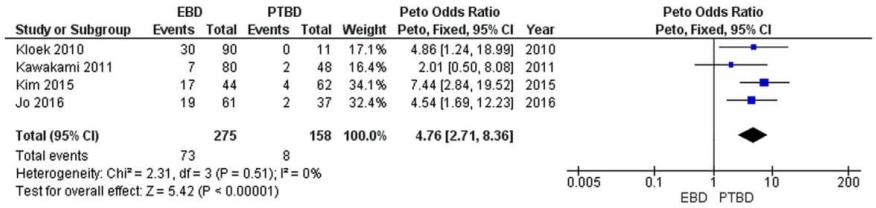


Figure 4. Forest plot of conversion rate between EBD and PTBD.

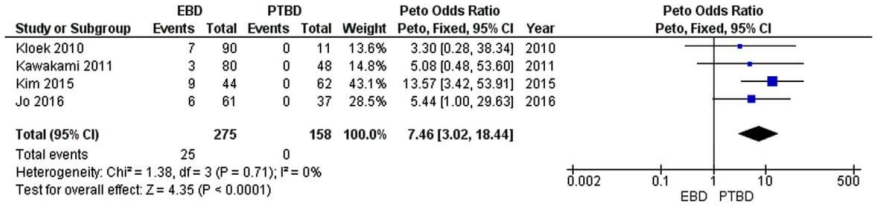


Figure 5. Forest plot of pancreatitis rate between EBD and PTBD.

Cholangitis

All the studies reported the cholangitis rates in both two groups (13–16). It was 33.8% (93 of 275) in the EBD group and 7.6% (12 of 158) in PTBD group, with a significant difference between the two groups in favor of PTBD (OR, 5.41; 95% CI, 2.75–10.63; $P < .00001$; Fig 6).

Postoperative Morbidity

Three studies reported postoperative morbidity, with rates of 21.6% (40 of 185) for the EBD group and 26.5% (39 of 147) for the PTBD group (13,14,16). Analysis showed no significant difference between the two techniques (OR, 0.79; 95% CI, 0.36–1.76; $P = .56$; Fig 7).

Postoperative Mortality

Three studies reported postoperative mortality, with rates of 3.8% (seven of 185) for the EBD group and 7.5% (11 of 147) for the PTBD group (13,14,16). Analysis showed no significant difference in postoperative mortality rate between the two techniques (OR, 0.47; 95% CI, 0.17–1.24; $P = .13$; Fig 8).

DISCUSSION

The present meta-analysis strongly suggests that PTBD is associated with lower rates of complications than EBD before hepatectomy for PHCC. The results indicate that PTBD is associated with lower rates of overall procedure-related morbidity, complications, and conversion from one technique to the other (13,14,16). However, these two procedures were not significantly different in terms of initial technical failure or postoperative mortality and morbidity rates (13–15).

Preoperative biliary drainage of the future liver remnant is currently recommended before major hepatectomy for resectable PHCC (8–10). Recently, a meta-analysis published by Hameed et al (17) found no difference between the two techniques in terms of postdrainage cholangitis, rate of conversion from one technique to the other, or overall postdrainage complications. Nevertheless, their meta-analysis included a study by Walter et al (18) with more than half of the patients (67%) undergoing preoperative biliary drainage with palliative intent. In addition, two recent studies by Jo et al (13) and Kim et al (14) with 204 participants were not included.

Overall morbidity related to preoperative drainage is of major concern in the choice between preoperative biliary drainage procedures because they may delay or, for serious complications, contraindicate surgery.

Complications are supposed partly to be linked to the experience of the operators, but technical differences between EBD and PTBD procedures might refute this theory. For example, pancreatitis occurs only after EBD. Repeated cannulation, precut sphincterotomy, and unintentional main pancreatic duct injection are well-known risk factors for post-ERCP pancreatitis (19).

Postprocedural cholangitis is one of the serious complications after preoperative biliary drainage. Indeed, preoperative cholangitis has been demonstrated to be one of the most important predictive factors for postoperative liver failure and mortality when major hepatectomy is performed (20,21). In the present meta-analysis, the procedure-related cholangitis rate

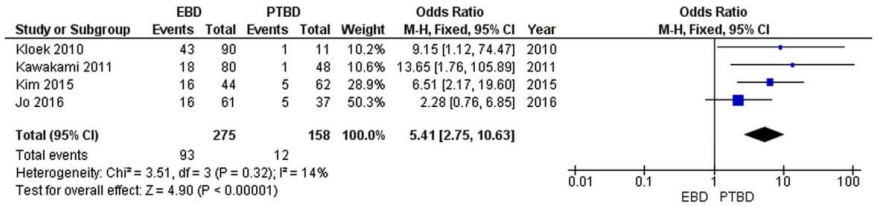


Figure 6. Forest plot of cholangitis rate between EBD and PTBD.

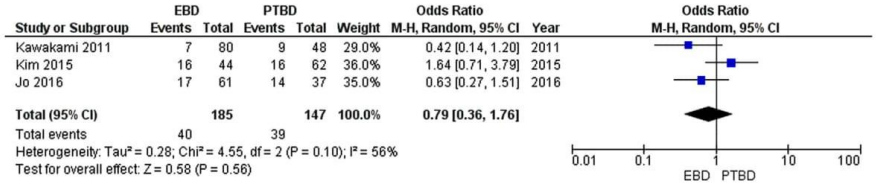


Figure 7. Forest plot of postoperative morbidity rate between EBD and PTBD.

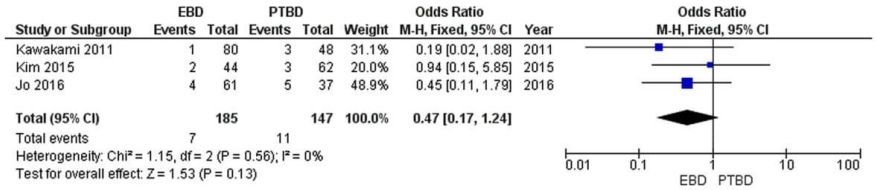


Figure 8. Forest plot of postoperative mortality rate between EBD and PTBD.

was higher after EBD. This might be a result of a retrograde influx of duodenal content into the biliary tree during the procedure, as well as a higher mean number of procedures to achieve biliary drainage in the EBD group reported by one study (1.4 vs 2.8 attempts in PTBD and EBD, respectively) (15). In addition, this could also be the result of the presence of undrained segments in the remnant liver, which occur more frequently after EBD (22).

As mentioned earlier, the presence of a significant number of patients with Bismuth type IV tumors ($P = .02$) in one study might contribute to the higher initial technical failure rate observed in the PTBD group (24.5% and 21.5% for PTBD and EBD, respectively). However, the analysis did not reveal any significant difference ($P = .21$).

In the present study, the decision to convert to the other technique after one or more failed trials was taken more often in the EBD group to a statistically significant extent ($P < .00001$). Conversion was decided after technical and/or therapeutic failures or following some procedure-related complications. Therapeutic failure such as the failure to decrease serum bilirubin level to less than a designated level was the main cause for conversion. This result might be explained by the frequent use of radiologic external–internal biliary drainage, which seems to be more effective in decreasing serum bilirubin levels (23,24). Both reasons could account for the higher rate of therapeutic success reported in some studies (25,26). On the contrary, no difference in the rate of initial technical failure was found, although the mean number of procedures to achieve drainage was in favor of PTBD. Nevertheless, we were not able to perform a statistical analysis because standard deviation values were not available.

No statistically significant differences were found in postoperative morbidity and mortality rates. With regard to morbidity, this might be the result of a very low posthepatectomy complication rate in one study (16) and the absence of data in another (15), attesting to the high rate of heterogeneity in this meta-analysis.

Our meta-analysis has some of the limitations that characterize meta-analyses based on retrospective studies. Selection biases are inherent in retrospective studies. In fact, no randomized controlled trials are yet available, and it is well known that positive results are more often published in the literature than less favorable ones. Sampling bias was increased by selecting studies only

concerning resectable PHCC. There have been many studies on PTBD versus EBD for nonresectable PHCC, as well as others combining patients with resectable and nonresectable disease (18). These studies were excluded from this meta-analysis. The small number of patients, as well as the fact that only three of the four studies could be included for assessment of primary outcome, weakens the statistical power of our results. Heterogeneity between the studies adds a supplementary limitation. Level and burden of tumor were different among the studies, with more patients with Bismuth type IV tumors in one of them. Moreover, predrainage workup findings were missing. Finally, classification and management of adverse events were heterogeneous among the studies.

CONCLUSIONS

This meta-analysis shows that PTBD is associated with lower rates of complications than EBD as the initial procedure to perform preoperative biliary drainage in resectable PHCC. PTBD is associated with fewer procedure-related complications, less conversion to the other procedure, and lower rates of pancreatitis and cholangitis. Nevertheless, randomized controlled trials are now needed to confirm these results.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Jung Hyung Jo, MD, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei and University College of Medicine, Seoul, Korea, for his support and generosity in providing us all requested information.

REFERENCES

1. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. Am J Med 1965; 38:241–256.
2. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, et al. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. World J Surg 2007; 31:1256–1263.
3. Robles R, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2013; 19:9209–9215.
4. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. Ann Surg 1998; 228:385–394.
5. Lladó L, Ramos E, Torras J, et al. Radical resection of a hilar cholangiocarcinoma. Indications and results. Cir Esp 2008; 83:139–144.
6. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. Eur J Surg Oncol 2011; 37: 65–71.
7. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Improved treatment results in hilar cholangiocarcinoma after transition to more extensive procedure: 20 years experience AMC. Ned Tijdschr Geneeskd 2010; 154:A1815.
8. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2009; 11:445–451.
9. Noie T, Sugawara Y, Imamura H, et al. Selective versus total drainage for biliary obstruction in the hepatic hilus: an experimental study. Surgery 2001; 130:74–81.
10. Ishizawa T, Hasegawa K, Sano K, et al. Selective versus total biliary drainage for obstructive jaundice caused by a hepatobiliary malignancy. Am J Surg 2007; 193:149–154.
11. Wells GA. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses. 2012. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed March 29, 2016.
12. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37:383–393.
13. Jo JH, Chung MJ, Han DH, et al. Best options for preoperative biliary drainage in patients with Klatskin tumors. Surg Endosc 2017; 31: 422–429.
14. Kim KM, Park JW, Lee JK, et al. A comparison of preoperative biliary drainage methods for perihilar cholangiocarcinoma: endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage. Gut Liver 2015; 9: 791–799.
15. Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest Surg 2010; 14:119–125.
16. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. J Gastroenterol 2011; 46:242–248.
17. Hameed A, Pang T, Chiou J, et al. Percutaneous vs. endoscopic preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma - a systematic review and meta-analysis. HBP (Oxford) 2016; 18:400–410.
18. Walter T, Ho CS, Horgan AM, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for Klatskin tumors? J Vasc Interv Radiol 2013; 24: 113–121.
19. Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Surgeon 2015; 13:218–229.
20. Wiggers JK, Koerkamp BG, Cieslak KP, et al. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant. J Am Coll Surg 2016; 223:321–331.e1.
21. Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, et al. Preoperative cholangitis and future liver remnant volume determine the risk of liver failure in patients undergoing resection for hilar cholangiocarcinoma. J Am Coll Surg 2016; 223:87–97.
22. Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, et al. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 441–446.
23. Válek V, Růzicka M. Preoperative drainage of the biliary tract in patients with obstructive jaundice. Rozhl Chir 1995; 74:235–238.
24. Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. Gastrointest Endosc 2009; 69:55–62.
25. Leng JJ, Zhang N, Dong JH. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. World J Surg Oncol 2014; 12:272.
26. Hirano S1, Tanaka E, Tsuchikawa T, et al. Oncological benefit of preoperative endoscopic biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; 21:533–540.

Discussion :

Le cholangiocarcinome péri-hilaire (CCPH) est la localisation la plus fréquente du cholangiocarcinome et représente les deux tiers de toutes les tumeurs malignes biliaires. L'ictère est le symptôme de présentation habituel. La résection chirurgicale reste le seul traitement curatif et est associée à un taux de survie à 5 ans d'environ 50% ***(Burke et al., 1998 ; Hasegawa et al., 2007 ; Robles et al., 2013)***. En raison de sa localisation au hile hépatique, la résection avec des marges libres (R0) nécessite une hépatectomie étendue. La chirurgie est réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et entraîne une mortalité et une morbidité post-opératoires élevées ***(Lladó et al., 2008 ; van Gulik et al., 2010, 2011)***. Par ailleurs, le recours à un drainage biliaire préopératoire est fréquent ***(Noie et al., 2001 ; Ishizawa et al., 2007 ; Kennedy et al., 2009)***.

Le drainage biliaire endoscopique (DBE) et le drainage biliaire radiologique (DBR) sont les deux procédures disponibles. Actuellement, il n'existe pas de consensus clair sur la voie d'abord à privilégier, le choix est habituellement établi en fonction de l'expertise et de la disponibilité locale.

De nombreuses études ont comparé les deux techniques de drainage. En revanche, leurs résultats ne sont pas concluants car elles incluent également soit des patients ayant eu des prothèses à visée palliative, soit des patients avec une procédure de croisement après échec de la première procédure.

Les résultats de notre méta-analyse indiquent que le DBR est associée à des taux plus faibles de complications et de conversion d'une technique à l'autre. Cependant, ces deux procédures n'étaient pas significativement différentes pour l'échec technique initial ou pour les taux de mortalité et de morbidité post-opératoires ***(Jo et al., 2017 ; Kim et al., 2015 ; Kloek et al., 2010 ; Kawakami et al., 2011)***.

Une méta-analyse récente, publiée par Hameed et al ***(Hameed et al., 2016)*** n'a trouvé aucune différence entre les deux techniques en termes de cholangite post-drainage, de taux de conversion d'une technique à l'autre et de complications globales post-drainage. Néanmoins, leur méta-analyse comprenait une étude de Walter et al ***(Walter et al., 2013)*** où plus de la moitié des patients (67%) étaient drainés en situation palliative. En outre, deux études récentes ***(Jo et al., 2017 ; Kim et al., 2015)*** avec 204 participants n'avaient pas été inclus.

La morbidité liée au drainage préopératoire est une préoccupation majeure pour le choix entre les procédures de drainage biliaire car elles peuvent retarder ou, en cas de complications graves, contre-indiquer la chirurgie. Ces complications sont partiellement liées à l'expérience des opérateurs, mais aussi aux différences techniques entre les procédures de drainage biliaire. Ainsi, la pancréatite se produit exclusivement après DBE. La canulation répétée, la sphinctérotomie et l'injection involontaire de canal pancréatique principal sont des facteurs de risque bien connus de pancréatite post-CPRE ***(Ding et al., 2015)***,

La cholangite post-opératoire est l'une des complications les plus graves après drainage biliaire préopératoire. En effet, il a été démontré que la cholangite préopératoire est l'un des facteurs prédictifs les plus importants de l'insuffisance hépatique post-opératoire et de la mortalité lors d'une hépatectomie majeure ***(Wiggers et al., 2016 ; Ribero et al., 2016)***. Dans notre méta-analyse, le taux de cholangite liée à la procédure était plus élevé après DBE. Ce résultat pourrait être dû à un influx rétrograde de contenu duodénal dans l'arbre biliaire au cours de la procédure ainsi qu'à un nombre moyen plus élevé de procédures pour réaliser un drainage biliaire dans le groupe DBE rapporté par une étude (1,4 vs 2,8 tentatives de DBR et DBE respectivement). ***(Kloek et al., 2010)***. En outre, cela pourrait aussi être secondaire à la présence de segments non drainés dans le foie restant, situation plus fréquente après DBE ***(Maguchi et al., 2007)***.

Comme mentionné ci-dessus, la présence d'un nombre significatif de patients avec des tumeurs de classe IV Bismuth (p = 0,02) dans une étude pourrait contribuer au taux d'échec technique initial plus élevé observé dans le groupe DBR (24,5% et 21,5% pour DBR et DBE respectivement). Cependant, l'analyse n'a révélé aucune différence significative (p = 0,21).

Notre étude, la décision de passer à l'autre technique après un ou plusieurs essais échoués a été prise plus souvent dans le groupe DBE, la différence étant statistiquement significative (p <0,00001). La conversion a été décidée après échecs techniques et/ou thérapeutiques ou suite à certaines complications liées à la procédure. Les échecs thérapeutiques, tels que l'échec de la diminution de la bilirubine sous un niveau déterminé, étaient la cause principale de conversion. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'utilisation fréquente du drainage biliaire radiologique interne-externe, qui semble plus efficace pour permettre la décroissance du taux de bilirubine ***(Válek et al., 1995 ; Paik et al., 2009)***. Ces deux raisons pourraient expliquer le taux plus élevé de succès thérapeutique rapporté dans certaines études ***(Leng et al., 2014 ; Hirano et al., 2014)***. D'autre part, aucune différence dans le taux de défaillance technique initiale n'a été constatée, bien que le nombre moyen de procédures pour réaliser le drainage ait été plus faible dans le groupe DBR.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour les taux de morbidité et de mortalité post-opératoires. En ce qui concerne la morbidité, nous pensons que cela pourrait être dû à un très faible taux de complication post-hépatectomie dans une des études inclues et à l'absence de données dans la quatrième.

Ainsi, cette méta-analyse a montré que le DBR est plus sûre que DBE comme procédure initiale en préopératoire avant resection chirurgicale des CCPH. Le DBR est associée à moins de complications liées à la procédure, moins de conversion, et à des taux de pancréatite et de cholangite inférieurs. Néanmoins, des essais contrôlés randomisés sont maintenant nécessaires pour confirmer ces résultats.

Troisième article

Does the type of preoperative drainage affect patients' survival after surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma?

A meta-analysis

Soumis au Journal of Vascular and Interventional Radiology

Does the type of preoperative drainage affect patients' survival after surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma?

A meta-analysis.

Aimen AL MAHJOUB ,MD[1,2,3]; Benjamin MENAHEM, MD[1,2,3]; Andrea MULLIRI, MD[1,2]; Guy LAUNOY, MD-PHD[1,3]; Jean LUBRANO, MD-PHD[1,2,3].

1. UMR 1086 INSERM "Cancers et prévention" Centre François Baclesse 14000 Caen, France.
2. Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen, France.
3. Medical University of Caen, 2 avenue des Rochambelles, 14033 Caen cedex, France.

Corresponding author:

Jean LUBRANO, MD-PHD,

Department of Digestive Surgery,

University Hospital of Caen,

Avenue de la côte de Nacre,

14032 Caen cedex, France

Mail lubrano-j@chu-caen.fr

Tel +33231063221

Fax +33231064535

Conflict of interest: None.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

This meta-analysis was not presented at any SIR (Annual Scientific Meeting).

Abstract

Purpose: To determine the impact of percutaneous trans-hepatic (PTBD) and endoscopic (EBD) biliary drainage techniques on tumor recurrence and 5-year survival in patients who underwent resection of perihilar cholangiocarcinoma (PHCC).

Materials and Methods: MEDLINE/PubMed and the Cochrane database were searched for all studies comparing PTBD and EBD as of April 2018. The analysis was performed first on all included studies and then a subgroup ("pure") analysis of those studies in which PTBD and EBD were performed as the only procedure. Meta-analysis was performed by using Review Manager 5.3 software.

Results: Eight retrospective studies including 1327 patients with resectable PHCC who underwent PBD. In total 692 (52%) patients received EBD while 635 (48%) received PTBD. The 5-year survival was significantly better in the EBD group (OR 1.55, 95% CI 1.21–2.00, P < 0.001). However, in the pure subgroup analysis there was no significant difference between PTBD and EBD (OR 1.42, 95% CI 0.87–2.32, P = 0.160). The rate of tumor recurrence was significantly higher in the patients who underwent PTBD (OR 1.32, 95% CI 1.04–1.68, P = 0.020) although in the pure subgroup analysis there was no significant difference (OR 0.90, 95% CI 0.58–1.40, P = 0.630).

Conclusion: The present meta-analysis suggests that the need for repeated procedures to establish preoperative drainage is associated with different long-term outcome after the surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma. However, PTBD and EBD seem to have comparable results when being studied as the only performed procedure.

INTRODUCTION:

Perihilar cholangiocarcinoma (PHCC) is a devastating tumor, which requires sophisticated perioperative management. The surgical resection is the only curative treatment available [1-3]. In most of the cases, extended resection is mandatory to achieve a free margin (R0), which leaves a relatively small remnant liver [4,5]. Under certain criteria [6], preoperative biliary drainage (PBD) of the remnant liver is recommended by most of the teams to improve the liver function and quality before surgery and to help the liver to regenerate postoperatively [7-11].

Percutaneous trans-hepatic biliary drainage (PTBD) and endoscopic biliary drainage (EBD) are the main performed procedures. In literature, PTBD seems to be associated with lesser conversion rate and better short-term outcomes [12]. However, there is no consensus about the impact of both techniques on the long-term outcome, notably, the recurrence and survival rates.

Several reports have highlighted that PTBD is associated with higher rate of tumor recurrence [13,14,15] and poor survival [13,16]. In contrast, other authors have shown similar results in both techniques [17-20].

The aim of the present meta-analysis was to determine the impact of PTBD and EBD on 5-year survival and recurrence rates after surgical resection of PHCC based on the information available on January 2018.

MATERIALS AND METHODS:

Data Review and Extraction:

A systematic review of the literature published by January 2018 was performed by searching abstracts in MEDLINE and the Cochrane Data base using the search terms

[preoperative biliary drainage] AND [endoscopic biliary drainage] AND [percutaneous biliary drainage] AND [cholangiocarcinoma] AND [random*]. The search was limited to articles published in English and performed on human subjects. Two investigators independently searched the databases and read titles, abstracts, and full-length articles and selected articles to include in the analysis. The investigators also reviewed the reference lists of selected articles and previously published meta-analyses on the subject. No unpublished data or data published only in abstract form or not in a full-length article were included in the analysis.

Differences of opinion were resolved by consensus with a third investigator. The following information was extracted from the studies included: date, design, study period, number of patients who underwent each type of procedure, inclusion and exclusion criteria, procedure techniques and definitions of long-term outcomes (5-year survival and recurrence rates). Missing data were requested from the authors of the included studies. Because all studies included were retrospective observational ones, the Newcastle–Ottawa scale [21] was used to assess their quality.

Inclusion and Exclusion Criteria:

All studies published in English comparing the long-term outcomes of the two procedures for resectable PHCC were included. All studies including unresectable perihilar tumors, those reported by the same institution in the same period and non-comparative studies were excluded from the analysis.

Outcomes and Definitions:

The primary outcome of this study was the overall 5-year survival. The secondary outcomes and their definitions are summarized in Table 1.

Table1. Characteristics of the included studies.

First author, Year	Study period	Number of patients		Composition of compared groups		Outcomes and definitions			N-O Score for study quality
		EBD	PTBD	EBD	PTBD	DFS	Recurrence	Seeding metastasis	
Young [19], 2011	1994-2008	56	23	As initial procedure	As initial procedure	Not reported	Not recorded	Not recorded	*****
Hirano [16], 2014	2000-2008	74	67	As the only performed procedure	As the final successful technique	Not reported	Loco-regional and distant	Peritoneal	******
Kim [17], 2015	2000-2012	44	62	As initial procedure	As initial procedure	Not reported	Loco-regional and distant	PTBD catheter tract metastasis	******
Wiggers [18], 2015	1991-2012	157	87	As the only performed procedure	As the only performed procedure	Not reported	Loco-regional and distant	Recurrences either in the percutaneous catheter tract or in the laparotomy scar	********
Komaya [15], 2016	2003-2012	152	168	As the only performed procedure	As the final successful technique	Time to develop recurrence	Loco-regional and distant	Cutaneous tumor at PTBD sinus tract, peritoneal and/or pleural dissemination	*******
Jo [14], 2016	2005-2012	41	37	As initial procedure	As initial procedure	Not reported	Not defined	Not recorded	*****
Higuchi [13], 2017	2000-2013	76	87	As the only performed procedure	As the final successful technique	Time to develop recurrence	Loco-regional and distant	Not recorded	******
Zhang [20], 2017	2000-2014	92	104	As the only performed procedure	As the only performed procedure	Time to develop recurrence	Loco-regional and distant	Peritoneal	******

Subgroup analysis:

We also performed subgroup analysis for each of our outcomes. In this analysis we included the only studies those compared PTBD and EBD in pure groups, in another word, when PTBD group included patients who underwent only PTBD but not as second trial after failed EBD, and vice versa.

Statistical Analysis:

All statistical analyses were performed by using Review Manager 5.3 software (Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom). If no evidence of heterogeneity was found, a fixed model was used; otherwise, a random effects model was used. Heterogeneity was assessed by using I^2 statistics, with values greater than 50% considered to indicate significant heterogeneity. The odds ratio (OR) was calculated for each study from the number of evaluable patients, and their two-sided 95% confidence intervals (CIs) were used to confirm effect size estimation and test criterion. The Mantel–Haenszel OR (or Peto OR when necessary) was calculated for dichotomous variables, and the relative risk was calculated for rare events if necessary. P value for overall effect was calculated with the Z test, and significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS:

Study Characteristics:

Seventeen articles were reviewed after the selection process (Figure 1). Nine studies were rolled out because they did not meet our inclusion criteria. Finally, eight retrospective studies [13-20] published as a full-length article were included for the analysis. These studies included 1327 patients with resectable PHCC who underwent PBD. Of these patients, 692 (52.2%) received EBD while 635 (48.8%) received PTBD. The characteristics of the included studies are shown in Table 1.

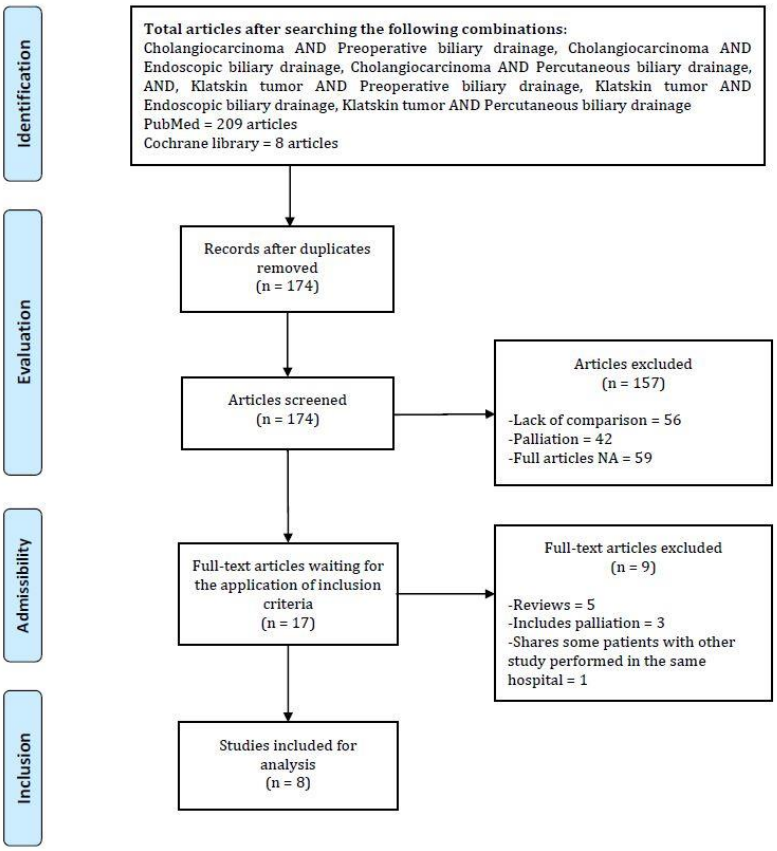


Figure 1. Study flow chart.

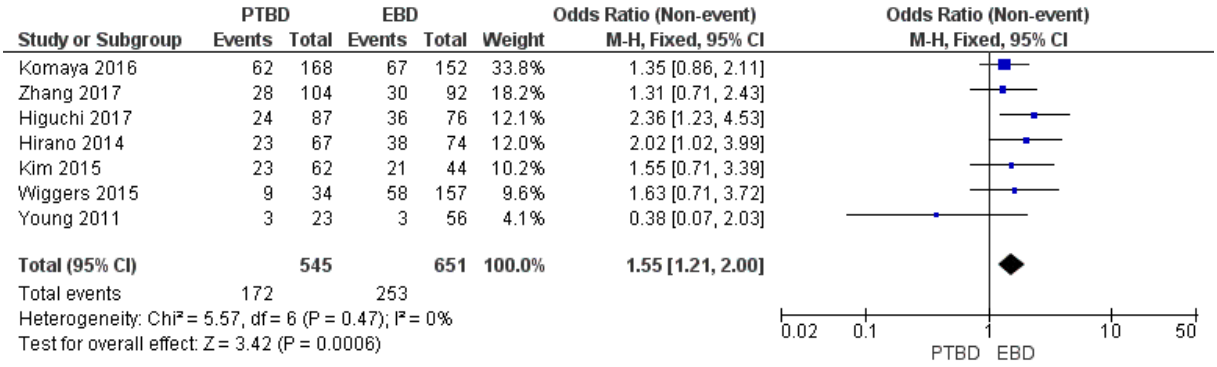
Regarding patient characteristics, the included studies were considered heterogeneous because they showed significant differences between the compared groups in some basic characteristics (Age, sex, mean bilirubin level before drainage, associated comorbidities and bismuth class).

5-year survival:

Overall survival was considered as our primary outcome. This information was retrievable from seven studies. The combined result shows statistically significant difference

in overall survival at 5-years between PTBD and EBD groups (OR 1.55, 95% CI 1.21–2.00, *P* = 0.0006). (Figure 2-a).

a



Two studies have been included in subgroup analysis. The result shows no statistically significant difference between PTBD and EBD pure groups (OR 1.42, 95% CI 0.87–2.32, *P* = 0.16). (Figure 2-b).

b

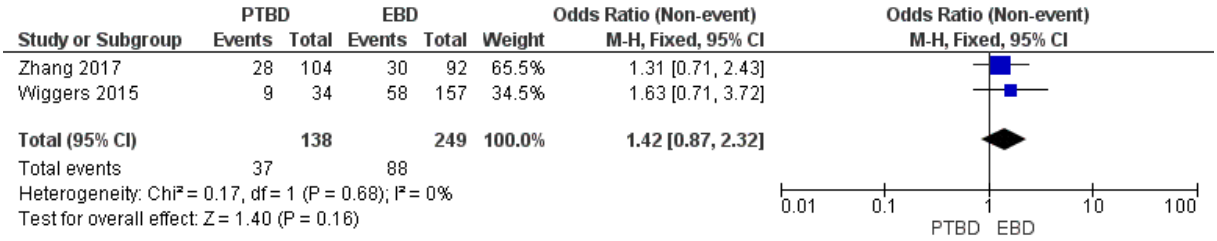


Figure 2. Forest plot of 5-year survival rate of PTBD and EBD: (a) in total studies, (b) in pure studies.

Disease free survival:

Three studies reported disease free survival. The combined result shows no statistically significant difference between PTBD and EBD groups (OR 1.36, 95% CI 0.78–2.38, *P* = 0.28). (Figure 4).

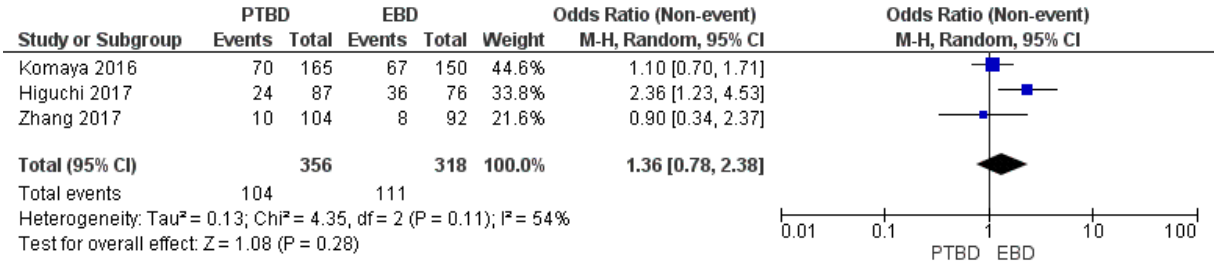


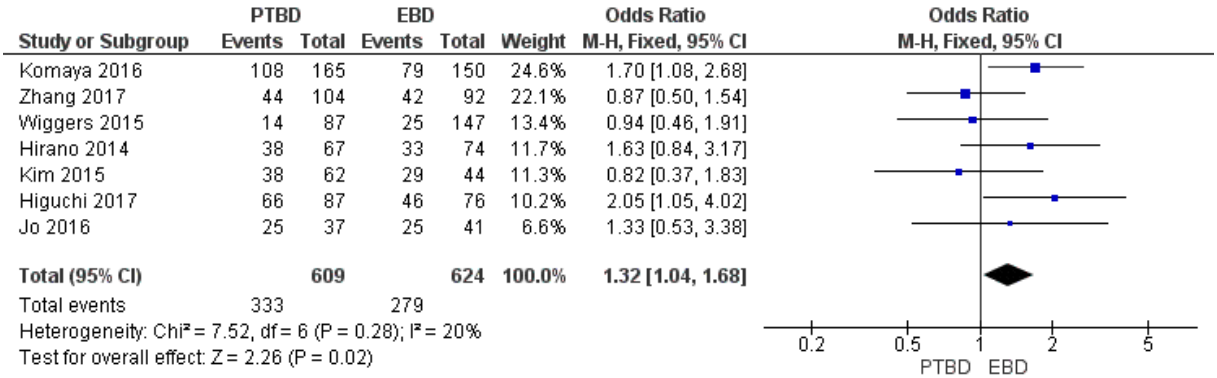
Figure 3. Forest plot of disease free survival rate of PTBD and EBD in total studies.

Subgroup analysis was not performed as only one study reported DFS in pure groups.

Tumor recurrence:

Seven studies reported the risk of tumor recurrence. This occurred in 333 (54.7%) patients in PTBD group and in 279 (44.7%) patients in EBD group. The combined result shows statistically significant difference in the risk of tumor recurrence between PTBD and EBD groups (OR 1.32, 95% CI 1.04–1.68, *P* = 0.02). (Figure 4-a).

a



Two studies have been included in subgroup analysis. The result shows no statistically significant difference between PTBD and EBD pure groups (OR 0.90, 95% CI 0.58–1.40, *P* = 0.63). (Figure 4-b).

b

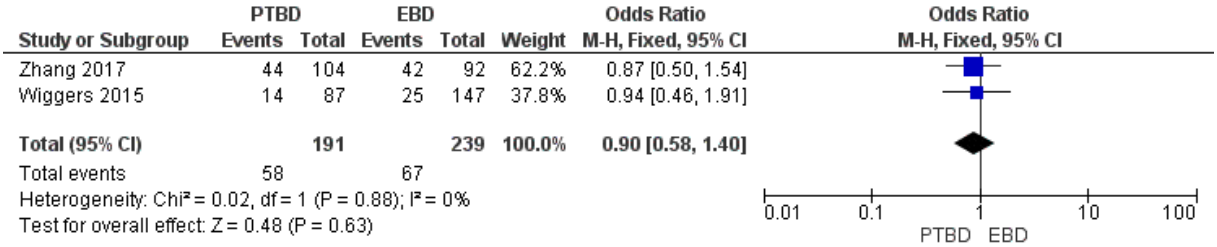
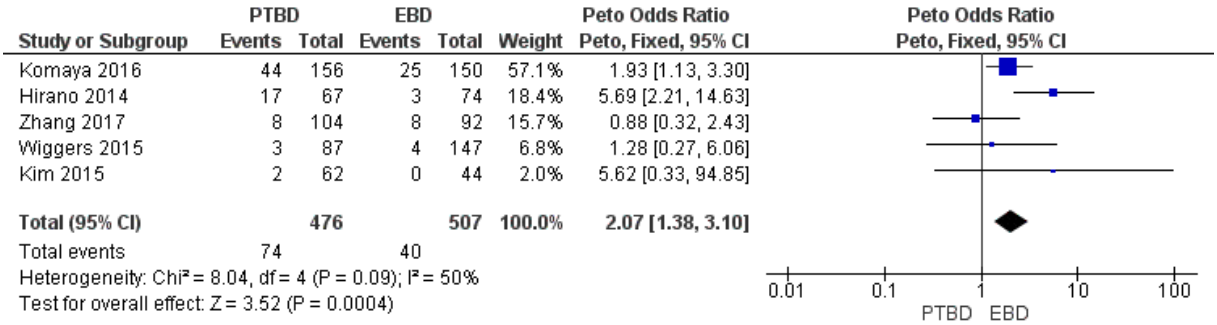


Figure 4. Forest plot of the risk of tumor recurrence in PTBD and EBD: (a) in total studies, (b) in pure studies.

Seeding metastasis:

Five studies reported the risk of seeding metastasis. This occurred in 74 (15.6%) patients in PTBD group and in 40 (7.9%) patients in EBD group. The combined result shows statistically significant difference in the risk of seeding metastasis between PTBD and EBD groups (OR 2.07, 95% CI 1.38–3.10, *P* = 0.0004). (Figure 5-a).

a



Two studies have been included in subgroup analysis. The result shows no statistically significant difference between PTBD and EBD pure groups (OR 0.98, 95% CI 0.42–2.30, *P* = 0.97). (Figure 5-b).

b

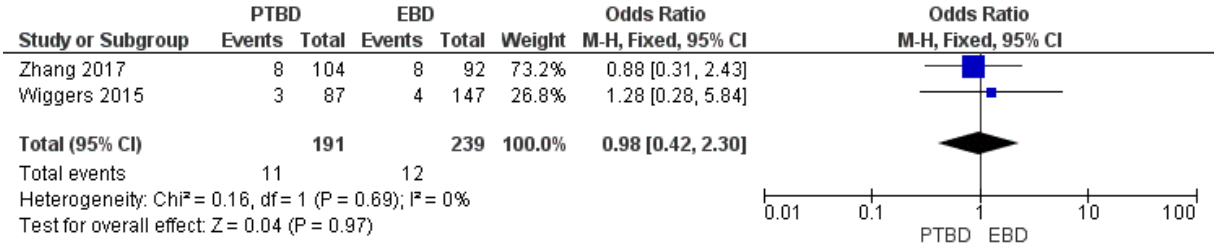


Figure 5. Forest plot of the risk of seeding metastasis in PTBD and EBD: (a) in total studies, (b) in pure studies.

DISCUSSION:

The present meta-analysis suggests that the choice of the first preoperative drainage technique may influence the long-term outcome after the surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma. However, PTBD and EBD seem to have comparable results when being studied as the only performed procedure.

Optimizing the functional quality of remnant liver before the surgical resection of PHCC is the key point to reduce the risk of postoperative mortality and morbidity (22). As a central hepatic tumor, PHCC tends to cause obstructive jaundice in most of the cases. Thus, preoperative biliary drainage of remnant liver is nowadays recommended under certain conditions, particularly jaundice, cholangitis, severe malnutrition, renal failure and/or when portal vein embolization is necessary (6). Several studies and meta-analysis highlighted the advantage of PTBD over EBD in terms of post-drainage complications (i.e. cholangitis and pancreatitis) as well as the risk of conversion (12,14,17,23,24).

There is no consensus that can be retrieved from the literature regarding their impact on the long-term outcome. Several studies reported poor survival and higher risk of tumor recurrence in PTBD group (13,15,16). In these studies, we noticed a selection bias; some patients in PTBD group had prior one or more failed EBD trials. This later was defined as the technical inability to insert the biliary stent or even as failure to achieve a clinical reduction in serum bilirubin level after successful stent insertion. Therefore, it is difficult to assess whether this poor outcome in PTBD group is related to the technique itself or because of repeated drainage trials by both techniques. In addition, the choice to perform one technique differs according to hospitals' policies. In non-tertiary hospitals, they choose the drainage technique according to the availability of performing practitioner while in tertiary centers where both techniques are available, they reserve EBD for class I and II of Bismuth classification and PTBD for more advanced levels. In this meta-analysis 5-year survival rate show significant difference in favor of EBD but no difference was found when including in the analysis only studies that compared both procedure as the only performed ones.

Previous reports showed that tumor recurrence after complete surgical resection of PHCC occurs in about one-third of patients and that PBD is not a risk factor (25,26). Our meta-analysis on total studies reveals a significant association between PTBD and the risk of tumor recurrence and seeding metastasis. Nevertheless, no difference between both techniques was found either in subgroup analysis or in 5-year disease free survival. As we mentioned above, the mixed nature of patients in PTBD group in some studies, where patients with failed initial EBD were included, could explain these results. Furthermore, we think that the repeated attempts with percutaneous or endoscopic techniques can lead to disseminate tumor cells to the remnant liver and/or in the peritoneal cavity resulting in loco-regional recurrence.

Based on the results of our meta-analysis, we suggest that the choice between PTBD and EBD should be considered in the way to avoid repeated unsuccessful drainage procedures. As mentioned in a previous meta-analysis by Tang et al (27), the choice between PTBD and EBD can be based on Bismuth class. As they suggested, PTBD should be considered as the initial technique in PHCC type II or more while type I will be best drained endoscopically.

Our meta-analysis has some limitations; the retrospective nature of all included studies as no randomized controlled trials are yet available. The included studies are considered heterogeneous because they reported some significant differences between both groups in some basic characteristics. Finally, the mixed nature of PTBD group in some studies limits the value of their results and subsequently prevents their inclusion in subgroup analysis.

CONCLUSION:

The present meta-analysis suggests that the need for repeated procedures to establish preoperative drainage is associated with different long-term outcome after the surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma. However, PTBD and EBD seem to have comparable results when being studied as the only performed procedure. Further prospective trials on pure groups are required to confirm our results.

REFERENCES:

1. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, et al. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. World J Surg 2007;31:1256–1263.
2. Robles R, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2013;19:9209–9215.
3. Burke E C, Jarnagin W R, Hochwald S N, et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system.AnnSurg1998;228:385–394.
4. Nishio H, Nagino M, Nimura Y (2005) Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. HPB 7:259–262. https://doi.org/10.1080/13651820500373010
5. Van Gulik TM, Ruys AT, Busch ORC et al (2011) Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (klatskin tumor): how much is enough? Dig Surg 28:141–147. https://doi.org/10.1159/000323825
6. Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con). HPB (Oxford). 2008;10(2):126-9. doi: 10.1080/13651820802007472.
7. Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who arecandidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. Ann Surg (2013) 257(2):191–204. https://doi.org/10.1097/ SLA.0b013e31826f4b0e.
8. Gaag NA, Van Der KJJ, de Castro SMM (2009) Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. J Gastrointest Surg 13:814–820. https://doi.org/10.1007/s11605-008-0618-4

9. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y et al (2009) Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 11:445–451. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00090.x
10. Wiggers JK, Koerkamp BG, Coelen RJ et al (2015) Preoperative biliary drainage in perihilar cholangiocarcinoma: identifying patients who require percutaneous drainage after failed endoscopic drainage. Endoscopy 47:1124–1131
11. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D et al (2013) Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. Br J Surg. 100:274–283. https://doi.org/10.1002/bjs.8950
12. Al Mahjoub A, Menahem B, Fohlen A et al (2017) Preoperative biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: is percutaneous transhepatic biliary drainage safer and more effective than endoscopic biliary drainage? A meta-analysis. J Vasc Interv Radiol 28:576–582. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.12.1218
13. Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, et al. ENBD is Associated with Decreased Tumor Dissemination Compared to PTBD in Perihilar Cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg. 2017 Sep;21(9):1506-1514. doi: 10.1007/s11605-017-3492-0. Epub 2017 Jul 18.
14. Jo JH, Chung MJ, Han DH, et al. Best options for preoperative biliary drainage in patients with Klatskin tumors. Surg Endosc. 2017 Jan;31(1):422-429. doi: 10.1007/s00464-016-4993-8. Epub 2016 Jun 10.
15. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. Surgery. 2017 Feb;161(2):394-404. doi: 10.1016/j.surg.2016.08.008. Epub 2016 Oct 4.

16. Hirano S, Tanaka E, Tsuchikawa T, et al. Oncological benefit of preoperative endoscopic biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Aug;21(8):533-40. doi: 10.1002/jhbp.76. Epub 2014 Jan 27.
17. Kim KM, Park JW, Lee JK, et al. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma: Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. Gut Liver. 2015 Nov 23;9(6):791-9. doi: 10.5009/gnl14243.
18. Wiggers JK1, Groot Koerkamp B2, Coelen RJ, et al. Percutaneous Preoperative Biliary Drainage for Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: No Association with Survival and No Increase in Seeding Metastases. Ann Surg Oncol. 2015 Dec;22 Suppl 3:S1156-63. doi: 10.1245/s10434-015-4676-z. Epub 2015 Jun 30.
19. Young AL, Igami T, Senda Y, et al. Evolution of the surgical management of perihilar cholangiocarcinoma in a Western centre demonstrates improved survival with endoscopic biliary drainage and reduced use of blood transfusion. HPB (Oxford). 2011 Jul;13(7):483-93. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00328.x.
20. Zhang XF, Beal EW, Merath K, et al. Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. J Surg Oncol. 2017 Dec 4. doi: 10.1002/jso.24945.
21. Wells GA. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses. 2012. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed February 13, 2018.
22. Celotti A, Solaini L, Montori G, et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. EJSO 43 (2017) 1628e1635.

23. Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest Surg 2010;14:119–125.
24. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. J Gastroenterol 2011; 46:242–248.
25. Zhang XF, Beal EW, Chakedis J, et al. Defining Early Recurrence of Hilar Cholangiocarcinoma After Curative-intent Surgery: A Multi-institutional Study from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. World J Surg. 2018 Feb 5. doi: 10.1007/s00268-018-4530-0.
26. Bhutiani N, Scoggins CR, McMasters KM, et al. The impact of caudate lobe resection on margin status and outcomes in patients with hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. Surgery. 2018 Jan 3. pii: S0039-6060(17)30762-6. doi: 10.1016/j.surg.2017.10.028.
27. Tang Z, Yang Y, Meng W, et al. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Oct;96(43):e8372. doi: 10.1097/MD.0000000000008372.

Discussion:

Notre méta-analyse suggère que le choix de la première technique de drainage préopératoire pourrait influer sur les résultats à long-terme après résection chirurgicale d'un cholangiocarcinome péri-hilaire. Cependant, les DBR et les DBE ont résultats identiques sur la récidive et la survie lorsqu'ils sont étudiés comme la seule procédure réalisée.

L'optimisation de la qualité fonctionnelle du foie restant avant la résection chirurgicale d'un CCPH est le point-clé pour réduire les taux de mortalité et de morbidité post-opératoires ***(Celotti et al., 2017)***. Le drainage biliaire préopératoire du future foie restant est aujourd'hui recommandé en cas d'ictère, de cholangite, de malnutrition sévère, d'insuffisance rénale ou lorsqu'une embolisation de la veine porte est nécessaire ***(Laurent et al., 2008)***. Plusieurs études et méta-analyses ont mis en évidence la supériorité du DBR par rapport au DBE en termes de complications post-drainage (cholangite et pancréatite) ainsi que le risque de conversion ***(AL MAHJOUB et al., 2017 ; Jo et al., 2017 ; Kim et al., 2015 ; Kloek et al ., 2010 ; Kawakami et al., 2011)***.

Plusieurs études ont rapporté une survie plus faible et un risque plus élevé de récidive tumorale dans le groupe DBR ***(Higuchi et al., 2017 ; Komaya et al., 2017 ; Hirano et al., 2014)***. Néanmoins, dans ces études, il existait un biais de sélection. Certains patients du groupe DBR avaient déjà subi un ou plusieurs échecs de DBE, définis comme l'incapacité technique à insérer le stent biliaire ou parvenir à une diminution du taux de bilirubine après l'insertion réussie du stent. Par conséquent, il est difficile d'évaluer si les mauvais résultats du groupe DBR sont liés à la technique elle-même ou à des essais de drainage répétés par les deux procédures. En outre, le choix entre les deux techniques diffère selon les centres. Dans les centres non-experts, le choix est fonction de la disponibilité, alors que dans les centres experts, où les deux techniques sont disponibles, le DBE est préférée pour les classes Bismuth

I et II et le DBR pour les classes plus avancées. Dans notre méta-analyse, le taux de survie à 5 ans mettait en évidence une différence significative en faveur du DBE mais ; en revanche, aucune différence n'était constatée lors de l'inclusion uniquement d'études comparant les deux procédures comme étant les seules réalisées.

Certaines études ont montré que la récidive tumorale après résection chirurgicale complète de CCPH se produit chez environ un tiers des patients et que le DBP n'était pas un facteur de risque ***(Zhang et al., 2018 ; Bhutiani et al., 2018)***. Dans notre méta-analyse portant sur toutes les études, il existait une association significative entre le DBR, le risque de récidive tumorale et la dissémination métastatique. Néanmoins, aucune différence n'a été observée dans l'analyse de sous-groupe qui inclue les études comparantes les deux techniques comme la seule procédure réalisée. En ce qui concerne la survie sans récidive à 5 ans, l'analyse portant sur toutes les études et celles de sous-groupe ne montrait aucune différence entre les deux techniques. Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la nature mixte des patients du groupe DBR dans certaines études, incluant les patients avec échec du DBE initiale, pourrait expliquer ces résultats. De plus, nous pensons que les tentatives répétées de techniques percutanées ou endoscopiques pourraient conduire à la dissémination des cellules tumorales dans le foie restant et/ou dans la cavité péritonéale, entraînant une récidive locorégionale.

Les résultats de notre méta-analyse montre que l'influence de la voie d'abord du drainage sur la survie et la récidive ne sont pas fonction de la voie d'abord mais des échecs répétés. Il n'existe pas de supériorité intrinsèque du DBE sur le DBR.

En revanche, selon une méta-analyse publiée par Tang et al. ***(Tang et al., 2017)***, le choix entre DBR et DBE devrait être basé sur la classification de Bismuth. Comme les auteurs

l'ont suggéré, le DBR devrait être considéré comme la technique initiale dans les CCPH du type II à IV alors que le type I serait mieux drainé par voie endoscopique.

Quatrième article

Body surface area predicts septic complications and mortality after resection of peri-hilar cholangiocarcinoma.

A retrospective cohort study

Soumis au World Journal of Surgery

Body surface area predicts septic complications and mortality after resection of peri-hilar cholangiocarcinoma.

A retrospective cohort study

Aimen AL MAHJOUB[1,2] MD; Benjamin MENAHEM[1,2] MD; David FUKS[3] MD-PHD; Olivier FARGES[4] MD-PHD; Jean HARDWIGSEN[5] MD-PHD; Francois René PRUVOT[6] MD-PHD; Alexis LAURENT[7] MD-PHD; Alexandre DOUSSOT[8] MD; Andrea MULLIRI MD[2]; Daniel AZOULAY[7] MD-PHD; Guy LAUNOY[1] MD-PHD; Jean LUBRANO[1,2] MD-PHD; analysis by the AFC-HC study group.

1. UMR 1086 INSERM "Cancers et prévention" Centre François Baclesse, Caen, France.
2. Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Caen, France.
3. Department of Digestive Surgery, Institut Mutualiste Montsouris, Paris-Descartes University, Paris, France.
4. Department of Hepatobiliary Surgery, AP-HP, Hôpital Beaujon, Clichy, France.
5. Department of Digestive Surgery, Hôpital de la Conception, Marseille, France.
6. Department of Digestive Surgery and Transplantation, Claude Huriez Hospital, Lille, France.
7. Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.
8. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Department of digestive surgery, New York, USA

Corresponding author:

Jean LUBRANO, MD-PHD, Department of Digestive Surgery.

University Hospital of Caen, Avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen cedex, France.

Mail lubrano-j@chu-caen.fr, Tel +33231063221, Fax +33231064535

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interest.

Note: this paper is not based on any previous communication to a society or meeting.

Abstract.

Background: to assess the impact of BSA on post-operative morbidity and mortality after surgical resection of peri-hilar cholangiocarcinoma (PHCC).

Materials and Methods: A multicentric retrospective study including patients who underwent surgical resection for PHCC. BSA was calculated according to Boyd formula. Patients were classified as "large" and "non-large" for BSA values of < 1.82 m² and ≥ 1.82 m² respectively. The study endpoints were post-operative mortality rate and any post-operative complication related to surgery.

Results: 157 patients were classified as non-large (BSA < 1.82) while 172 as large ones (BSA ≥ 1.82). Mortality rate was 12.8%. BSA (P =0.005), pre-operative serum bilirubin level (P =0.046) and the side of hepatic resection (P =0.016) were independent prognostic factors for post-operative mortality. Post-operative complications occurred in 219 patients with septic complications in 82 (25%) of them. The analysis show that BSA predicts the occurrence of septic complications (P = 0.009) but BMI does not. Sub-group analysis of large (BSA ≥ 1.82 m²) but non-obese patients (BMI ≤ 25 kg/m²), revealed a significant higher rate of septic complications (P = 0.009).

Conclusion: BSA seems to predict accurately the mortality and septic complications after surgical resection of PHCC and to represent anthropometric parameters better than BMI. Of course, our results need further confirmation using large prospective studies.

Key words: Perihilar cholangiocarcinoma; Surgical resection; Body surface area; Mortality; Morbidity.

1. INTRODUCTION

Cholangiocarcinoma (CC) is the second most common hepatic primary malignancy after hepatocellular carcinoma (HCC) and accounts for 3% of digestive cancer [1]. Anatomical location of peri-hilar cholangiocarcinoma (PHCC) at the liver hilum leads to major liver resection [2]. In the literature, post-operative complications rate are up to 50-70% while 5-17% of patients die within 30 days post-operatively [3-10]. Septic and biliary complications represent the common causes of morbidity.

Prevalence of obesity has increased over the past decades in the western countries. It is estimated that 15% of French people are obese (Body Mass Index (BMI) > 30kg/m2). Recently, several studies, have suggested that obesity increased blood loss and operative time during pancreaticoduodenectomy [11], as well as post-operative pancreatic fistula rate [12-14]. In most studies, obesity was determinate by Body Mass Index calculation (BMI).

According to authors' knowledge, no association between BMI and post-operative complications after PHCC resection can be retrieve from the literature. However, BMI seems to predict morbidity following the surgical resection of pancreatic and rectal cancers [12,15].

Nevertheless, BMI calculation has some limitation that led several authors to resort to Body Surface Area (BSA) measurement. Thus, studies demonstrated the impact of BSA on the post-operative course in colorectal and pancreatic surgery [16,17].

The aim of this study was to evaluate the impact of BSA on post-operative morbidity and mortality after surgical resection of PHCC.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Data collection:

A multicentric retrospective cohort study of PHCC was promoted by the French Association of Surgery (Association Française de Chirurgie) including patients who underwent surgical resection with curative intent for PHCC between January 1998 and January 2008 at 11 European centers. At the time of data collection, the local legislations did not imply neither the registration nor the need for consent for retrospective studies. This study has been conducted according to STROCSS criteria (Strengthening the reporting of cohort studies in surgery) [18].

Pre-operative, intra-operative and post-operative data were retrospectively collected. Patients with incomplete data were excluded (those with less than 20% of variables defined). The remaining patients have formed the study population.

BSA was calculated according to Boyd formula [19] which is widely used in digestive cancer researches: BSA (m^2) = $0.0003207 \times (\text{Wight})^{0.7285 - 0.0188 \times \text{Log (Wight)}} \times (\text{size})^{0.3}$. The patients were classified to 'large' and 'non-large' for BSA values of < 1.82 m^2 and ≥ 1.82 m^2 respectively.

2.2. Outcomes definitions:

The primary outcome of the study was post-operative mortality, which was calculated at 30-days after surgical resection. The secondary outcome was any post-operative complication related to surgery.

2.3. Management of missed data:

Missed data account for 6% of total observations. Multiple imputation method was used to impute the missed values with 10 iterations and 20% as the maximum percentage for a variable to be imputed.

2.4. Statistical analysis:

Continuous variables were presented as mean ± standard deviation (SD). Differences between groups were analyzed using the Chi square test, the Fisher exact test or Student's *t*-test when appropriate. Univariate analysis was carried to test the independence of each variable under the study. For the variables with *P* value < 0.2, a backward elimination approach in a multivariate logistic regression was performed, with P < 0.1 as condition to be retained in the final model. Odds ratios (OR) were calculated and confidence intervals (CI) were determined to 95%. *P* values of < 0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. RESULTS:

3.1. Patients' characteristics:

Of the 329 patients, 157 patients were classified as non-large (BSA < 1.82) while 172 were considered as large ones (BSA ≥ 1.82). The mean age did not differ between the two groups. Male to female ratio was 2:1 with more male in the large group (*P* < 0.0001). There was no significant difference between the two groups in terms of the mode of presentation, ASA score, Bismuth classification, pre-operative serum bilirubin level or the side of hepatic resection. (Table.1).

3.2. Post-operative mortality:

Forty-two patients (12.8%) died post-operatively. In univariate analysis, BSA (P = 0.008), Bismuth class (P = 0.027) and the side of hepatic resection (P = 0.007) were associated with 30-days mortality. In multivariate analysis, BSA (P = 0.005), pre-operative serum bilirubin level (P = 0.046) and the side of hepatic resection (P = 0.016) were independent prognostic factors. In contrast, neither BMI (P = 0.104) nor portal vein resection (P = 0.067) were statistically significant. (Table.2).

3.3. Post-operative complications according to BSA:

Post-operative complications occurred in 219 patients (66.6%) which were mostly septic complications (25% of the patients) followed by biliary complications and liver failure in 20% and 15% respectively. When comparing the impact of BSA and BMI as anthropometric parameters on the incidence of post-operative complications, we found that BSA can predict the occurrence of septic complications (P = 0.009) but BMI does not.

Furthermore, sub-group analysis of large (BSA ≥ 1.82 m²) but non-obese patients (BMI ≤ 25 kg/m²), revealed a significant higher rate of septic complications (P = 0.009). (Table.3).

4. DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study that highlights the major predictive role of BSA on mortality and morbidity after surgical resection of PHCC.

BSA is considered as the most accurate anthropometric parameters compared to BMI. Moreover, BSA is commonly used in medicine particularly in oncology and cardiology to calculate doses of chemotherapeutic agents and cardiac output. In the field of surgery, the

researchers start to investigate how BSA affects the post-operative course. Recent studies have provided evidence of its important predictive value following pancreatic, colorectal and thoracic surgeries [16,17,20].

In this study, the mortality rate was 12.8% which is comparable to those reported in the literature [4,5,9,10]. We found a significantly higher rate of mortality in 'large' patients, in patients with preoperative bilirubin > 50 µmol/l and in those who underwent right-sided hepatectomy (Table.2). The large patients seem to support major hepatic resection less than non-large ones, as they require larger remnant liver volume (RLV) to withstand the post-operative critical period. In their study, Truant et al. [21] highlighted the correlation between RLV and body weight (BW) and they developed RLV/BW index, which is widely used to predict post-hepatectomy mortality. Nevertheless, RLV does not correlate perfectly with liver function, as liver function is not distributed homogeneously throughout the liver parenchyma [22]. For this reason, several authors have recommended hepatobiliary scintigraphy before major hepatectomy as a quantitative assessment of remnant liver function and predictive factor for post-hepatectomy liver failure [23,24].

In the current practice, biliary drainage before PHCC resection is not recommended except in case of obstructive jaundice, severe malnutrition, renal failure and/or when portal vein embolization is necessary [25]. In case of jaundice, the cut-off level indicating biliary drainage varies in the literature. A recent study by Olthof et al. [26] mentioned the relationship between high preoperative serum bilirubin level more than 50 µmol/l and post-operative liver failure and subsequent mortality. In consistence with their result, we found that preoperative serum bilirubin > 50 µmol/l predicts post-operative mortality (OR = 2.2 [1.01-4.63]). Table.2.

PHCC lead to major hepatectomy that are associated with significant rate of post-operative complications [3-7]. In consistence with the literature, our study show that septic and biliary complications represent the commonest causes of post-operative morbidity followed by pulmonary complications, liver failure and hemorrhage (Table.3). When analyzing the effect of BSA on post-operative morbidity, we found that 'large' patients have a significantly higher rate of septic complications while BMI was not associated with any of these complications. Moreover, we found that, among patients who were classified as non-obese but with BSA $\geq$ 1.82 post-operative septic complications rate were significantly higher. This might be related to higher surgical difficulties during liver resection as well as the probable low skeletal mass in this group of patients which is known to have a negative impact on post-operative mortality following resection of PHCC [27,28].

The main limitation of our study is its retrospective nature that led to a non-negligible loss of data. The lack of these data prevents further analysis of risk factors associated with post-operative mortality and morbidity.

5. CONCLUSION

BSA seems to predict accurately the mortality and septic complications after surgical resection of PHCC and to represent anthropometric parameters better than BMI. Of course, our results need further confirmation using large prospective studies.

REFERENCES

1- Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology. 2013; 145:1215-1229. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.

2- Radtke A, Königsrainer A. Surgical Therapy of Cholangiocarcinoma. Visc Med. 2016;32:422-426. DOI: 10.1159/000452921.

3- Kloek JJ, van Deldein OM, Erdogan D, ten Kate FJ, Rauws EA, Busch OR et al. Differentiation of malignant and benign proximal bile duct strictures: the diagnostic dilemma. World J Gastroenterol. 2008; 14:5032-5038.

4- Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, Doussot A, van Klaveren D, Allen PJ et al. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant. J Am Coll Surg. 2016; 223:321-331.e1.

5- van Riel WG, van Golen RF, Reiniers MJ, Heger M, van Gulik TM. How much ischemia can the liver tolerate during resection? Hepatobiliary Surg Nutr. 2016; 5(1):58-71. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.07.05.

6- van de Kerkhove MP, de Jong KP, Rijken AM, de Pont AC, van Gulik TM.. MARS treatment in post hepatectomy liver failure. Liver Int. 2003; 23:44-51.

7- Rocha FG, Matsuo K, Blumgart LH, Jarnagin WR.. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010; 17:490-496. doi: 10.1007/s00534-009-0205-4.

8- Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2001; 234:507-517.

9- de Jong MC, Marques H, Clary BM, Bauer TW, Marsh JW, Ribero D, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. Cancer. 2012; 118(19):4737–4747.

10- Dumitrascu T, Brasoveanu V, Stroescu C, Ionescu M, Popescu I. Major hepatectomies for perihilar cholangiocarcinoma: predictors for clinically relevant postoperative complications using the international study Group of Liver Surgery definitions. Asian J Surg. 2015; 39(2):1–9.

11- Williams TK, Rosato EL, Kennedy EP, Chojnacki KA, Andrel J, Hyslop T, et al. Impact of perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy, J. Am. Coll. Surg. 2009; 208(2):210-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.019.

12- Noun R, Riachy E, Ghorra C, Yazbeck T, Tohme C, Abboud B, et al., The impact of obesity on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. JOP. 2008; 9(4):468-76.

13- Hwang H.K, Park J.S, C. Park, Kim JK, Yoon DS. The impact of body mass index on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in Asian patients on the basis of asia-pacific perspective of body mass index. JOP. 2011; 12(6):586-92.

14- Park CM, Park JS, Cho ES, Kim JK, Yu JS, Yoon DS. The effect of visceral fat mass on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy, J. Invest Surg. 2012; 25(3):169-73. doi: 10.3109/08941939.2011.616255.

15- Ishii Y, Hasegawa H, Nishibori H, Watanabe M, Kitajima M. Impact of visceral obesity on surgical outcome after laparoscopic surgery for rectal cancer. Br J Surg. 2005; 92(10):1261-2.

16- Vaccaro C, Vaccarezza H, Rossi G, Mentz R, Im VM, Quintana GO, et al. Body surface area: a new predictor factor for conversion and prolonged operative time in laparoscopic colorectal surgery. Dis. Colon Rectum. 2012; 55(11):1153-9.

17- Menahem B, Mulliri A, Bazille C, Salame E, Morello R, Alves A, et al. Body Surface Area: A new predictive factor of mortality and pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A cohort-study. Int J Surg. 2015; 17:83-7. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.03.015.

18- R.A. Agha, M.R. Borrelli, M. Vella-Baldacchino, et al., The STROCSS statement: strengthening the reporting of cohort studies in surgery, Int. J. Surg. 46 (2017) 198–202.

19- Orimadegun A, Omisanjo A. Evaluation of Five Formulae for Estimating Body Surface Area of Nigerian Children. Annals of Medical and Health Sciences Research. 2014;4(6):889-898. doi:10.4103/2141-9248.144907.

20- Li S, Zhou K, Du H, Shen C, Li Y, Che G. Body surface area is a novel predictor for surgical complications following video-assisted thoracoscopic surgery for lung adenocarcinoma: a retrospective cohort study. BMC Surgery. 2017;17:69. doi:10.1186/s12893-017-0264-4.

21- Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. J Am Coll Surg. 2007; 204(1):22-33.

22- de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. J Nucl Med. 2010; 51(2):229-36. doi: 10.2967/jnumed.109.069724.

23- Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, Truant S, Pruvot FR, Troisi RI, et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and

portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. Surgery. 2017; 162(4):775-783. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.022.

24- Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ, van Gulik TM, et al. Current Modalities for the Assessment of Future Remnant Liver Function. Visc Med. 2017; 33(6):442-448. doi: 10.1159/000480385.

25- Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con). HPB (Oxford) 2008;10 :126-9.

26- Olthof PB, Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Coelen RJ, Allen PJ, Besselink MG et al. Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization. J Am Coll Surg. 2017; 225(3):387-394. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.007.

27- van Vugt JLA, Gaspersz MP, Vugts J, Buettner S, Levolger S, de Bruin RWF et al. Low Skeletal Muscle Density Is Associated with Early Death in Patients with Perihilar Cholangiocarcinoma Regardless of Subsequent Treatment. Dig Surg. 2018 Feb 16. doi: 10.1159/000486867.

28- Coelen RJ, Wiggers JK, Nio CY, Besselink MG, Busch OR, Gouma DJ et al. Preoperative computed tomography assessment of skeletal muscle mass is valuable in predicting outcomes following hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2015 Jun;17(6):520-8. doi: 10.1111/hpb.12394.

Table 1. Patient basic characteristics according to the body surface area (BSA).

	BSA < 1.82	BSA ≥ 1.82	*P* value
Age (Mean ± SD)	60.3 ± 10.3	61.1 ± 11.2	0.5298
Sex	157	172	
Male	73 (46.5)	146 (84.9)	**< 0.0001**
Female	84 (53.5)	26 (15.1)	
BMI			
≤ 25	146 (92.9)	56 (32.6)	**< 0.0001**
> 25	11 (7.1)	116 (67.4)	
Presentation			
Incidental	7 (4.5)	14 (8.1)	0.1725
Symptomatic	150 (95.5)	158 (91.9)	
ASA score			
I, II	137 (87.3)	140 (81.4)	0.2644
III, IV	20 (12.7)	29 (18.6)	
Bismuth class			
I, II	20 (12.7)	23 (13.4)	0.8649
IIIa, IIIb, IV	137 (87.3)	149 (86.6)	

BMI: Body Mass Index.

ASA score: American Society of Anesthesiologists score.

Table 2. Predictive factors for 30-days mortality.

	30-days mortality		Univariate *P* value	Multivariate *P* value (Final model)
	Non	Yes		
Age				
> 70 year	55	8	0.986	
Sex				
Male	189	30	0.474	
BMI				
> 25 kg/m²	106	21	0.104	
BSA				
≥ 1.82 m²	142	30	**0.008**	**0.005 (OR = 2.9 [1.38-6.15])**
ASA score				
III, IV	36	10	**0.049**	
Presentation				
Symptomatic	269	40	0.752	
Bismuth classification				
IIIa, IIIb, IV	254	32	**0.027**	
Pre-operative bilirubin				
> 50 µmol/l	169	31	0.064	**0.046 (OR = 2.2 [1.01-4.63])**
Pre-operative albumin				
< 30 g/l	59	10	0.629	
Biliary drainage				
Yes	142	20	0.822	
Portal branch embolization				
Yes	54	8	0.971	
Pre-operative antibiotherapy				
Yes	43	5	0.560	
Type of hepatic resection				
Right	125	29	**0.007**	**0.016 (OR = 2.2 [1.16-4.20])**
Segment I resection				
Yes	205	24	0.060	
Portal vein resection				
Yes	89	19	0.067	
Arterial resection				
Yes	22	2	0.499	
Status of margin 'R'				
R+	83	8	0.182	

BMI: Body Mass Index.

BSA: Body Surface Area.

ASA score: American Society of Anesthesiologists score.

Table 3. Post-operative complications according to the BSA with sub-group analysis of non-obese patients.

	BSA			BMI ≤ 25		
	< 1.82	≥ 1.82	*P* value	BSA < 1.82	BSA ≥ 1.82	*P* value
Biliary						
Non	128	135	0.492	119	44	0.636
Yes 66 (20.1%)	29	37		27	12	
Liver failure						
Non	137	143	0.294	127	49	0.922
Yes 49 (14.9%)	20	29		19	7	
Septic						
Non	128	119	**0.009**	121	37	**0.009**
Yes 82 (24.9%)	29	53		25	19	
Hemorrhagic						
Non	152	160	0.121	141	52	0.252
Yes 17 (5.2%)	5	12		5	4	
Pulmonary						
Non	129	138	0.183	120	48	0.549
Yes 62 (18.9%)	28	34		26	8	

Discussion:

La prévalence de l'obésité a augmenté au cours des dernières décennies dans les pays occidentaux. On estime que 15% des Français sont obèses (indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m²). Récemment, plusieurs études ont suggéré que l'obésité augmente les pertes sanguines et allonge le temps opératoire pendant la pancréaticoduodénectomie, ainsi que le taux de fistules pancréatiques post-opératoires ***(Williams et al., 2009 ; Noun et al., 2008 ; Hwang et al., 2011 ; Park et al., 2012)***. A notre connaissance, il n'existe pas de données dans la littérature sur l'association entre l'IMC et les complications post-opératoires après résection des CCPH.

Dans la plupart des études, l'obésité est déterminée par le calcul de l'indice de masse corporelle. Cet estimateur anthropométrique ne paraît pas être l'estimateur idéal car il ne distingue pas masse maigre de masse grasse. En revanche, la surface corporelle (SC) semble plus précise que l'IMC. D'une part elle distingue mieux les compositions corporelles et d'autre part elle est l'estimateur le plus utilisé en médecine, en particulier en oncologie et en cardiologie. La valeur seuil est de 1.82 m² dans la plupart des études médicales, permettent de définir les patients larges de non-larges.

Plusieurs séries récentes ont mis en évidence son intérêt après resection chirurgicale des cancers pancréatiques, colorectaux et pulmonaires ***(Vaccaro et al., 2012 ; Menahem et al., 2015 ; Li et al., 2017)***.

Etudiée pour la première fois après resection chirurgicale des CCPH, nous avons montré l'intérêt majeur de la SC sur la morbi-mortalité. Ainsi, nous avons mis en évidence que le taux de mortalité était significativement plus élevé chez les patients larges (SC > 1.82 m²), chez les patients présentant une bilirubine préopératoire > 50 µmol/L et chez ceux ayant

eu une resection hépatique droite. Cette influence de caractère « large » des patients pourrait s'expliquer par la nécessité de disposer d'un volume résiduel du futur foie restant supérieur. Dans leur étude, Truant et al. ***(Truant et al., 2007)*** ont mis en évidence la corrélation entre le VFR et le poids corporel (PC) et leur index est utilisé pour prédire la mortalité post-hépatectomie. Néanmoins, le VFR ne rend pas parfaitement compte de la fonction hépatique, car celle-ci hépatique n'est pas distribuée de manière homogène dans tout le parenchyme hépatique ***(de Graaf et al., 2010)***. Pour cette raison, plusieurs auteurs ont recommandé la scintigraphie hépatobiliaire avant une hépatectomie majeure en tant qu'évaluation quantitative de la fonction hépatique résiduelle et facteur prédictif d'insuffisance hépatique post-hépatectomie ***(Olthof et al., 2017 ; Rassam et al., 2017)***.

Dans la pratique actuelle, le drainage biliaire avant la résection d'un CCPH n'est pas recommandé sauf en cas d'ictère rétentionnel, de malnutrition sévère, d'insuffisance rénale ou lorsqu'une embolisation de la veine porte est nécessaire ***(Laurent et al., 2008)***. En cas d'ictère, le taux de bilirubine indiquant un drainage biliaire varie dans la littérature. Une étude récente d'Olthof et al. ***(Olthof et al., 2017)*** a mentionné le lien entre un taux élevé de bilirubine préopératoire supérieur à 50 µmol/L et une insuffisance hépatique post-opératoire. En cohérence avec leur résultat, nous avons constaté que la bilirubine sérique préopératoire > 50 µmol/L prédit la mortalité post-opératoire (OR = 2,2 [1,01-4,63]).

Les CCPH entraînent une hépatectomie majeure associée à un taux significatif de complications post-opératoires ***(van de Kerkhove et al., 2003 ; Kloek et al., 2008 ; Rocha et al., 2010 ; Wiggers et al., 2016 ; van Riel et al., 2016)***. En cohérence avec la littérature, notre étude montre que les complications septiques et biliaires représentent les causes les plus fréquentes de morbidité post-opératoire suivies des complications pulmonaires, de

l’insuffisance hépatique et des hémorragies. Lors de l'analyse de l'effet de la SC sur la morbidité post-opératoire, nous avons constaté que les taux de complications septiques étaient significativement plus élevés chez les patients larges, tandis que l'IMC n'était associé à aucune de ces complications. De plus, nous avons constaté que parmi les patients classés comme non obèses mais présentant une SC ≥ 1,82, le taux de complications septiques post-opératoires était significativement plus élevé. Cela pourrait être lié à des difficultés chirurgicales plus élevées lors de la résection hépatique ainsi qu'à la faible masse musculaire probable dans ce groupe de patients, connue pour avoir un impact négatif sur la mortalité post-opératoire après résection de la CCPH ***(Coelen et al., 2015 ; van Vugt et al., 2018)***.

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif qui a conduit à une perte de données non négligeables. L'absence de ces données empêche une analyse plus approfondie des facteurs de risque associés à la mortalité et à la morbidité post-opératoires.

Ainsi, la SC semble prédire avec précision la mortalité et les complications septiques suite à la résection chirurgicale des CCPH. Ces résultats nécessitent d’être confirmés par des études prospectives.

CHAPITRE IV

Discussion générale

4.1. Discussion générale :

Le cholangiocarcinome péri-hilaire (CCPH) est une tumeur rare représentant environ 1% des tumeurs digestives. Malgré sa présentation clinique précoce secondaire à l'obstruction des voies biliaires et par conséquent l'apparition de l'ictère, ce type de tumeur est associé à un pronostic péjoratif.

Parmi les différents types de CC, le CCPH était considéré comme la tumeur la plus fréquente qui représente 60-70% des CC. Ces chiffres proviennent massivement des séries chirurgicales alors que nous n'avons que peu d'information sur sa répartition dans la population générale. Les résultats de notre étude de registre montrent que le CCPH représente seulement 36% des CC. Cette différence importante pourrait être liée au fait que les séries chirurgicales ne sont pas représentatives de la population générale.

L'évolution de l'incidence du CC et de ses trois sous-types reste débattue. Les études récentes rapportent des résultats discordants. Apres avoir appliqué une classification anatomique basée sur les imageries, les comptes rendues opératoires et les rapports anatomopathologiques, nous avons pu estimer correctement l'incidence de chaque sous-type dans la population du Calvados. Nos résultats ont montré que l'incidence est restée stable ces vingt dernières années et que l'assignation d'un code spécifique pour les CCPH est indispensable.

Bien que le drainage biliaire préopératoire soit largement utilisé avant résection chirurgicale des CCPH, la technique de référence est encore débattue entre voie radiologique est endoscopique. Les résultats de notre première méta-analyse ont montré que le drainage radiologique semble plus efficace, d'une part grâce à son faible taux d'échec et d'autre part à son faible taux de complications liées au geste. Néanmoins, il n'existait pas de différence

significative concernant les taux de morbi-mortalité post-hépatectomie entre les deux techniques.

L'effet du drainage préopératoire sur la récidive et la survie est débattu. Notre deuxième méta-analyse, qui comparait le drainage endoscopique au drainage radiologique a montré que ce dernier était significativement associé à de moins bonnes survies à 5 ans et sans récidive ainsi qu'à une plus grande dissémination métastatique. Fait important, il existait un biais majeur dans les études incluses dans notre méta-analyse. Dans ces études, nous avons trouvé que le groupe DBR n'était pas « pur » c'est-à-dire qu'étaient inclus des patients ayant eu en première intention un échec de DBE suivi par un DBR. Après avoir conduit une analyse de sous-groupe, en incluant seulement les études qui comparaient les deux techniques de drainage comme le seul drainage reçu, il n'existait pas de différence. Ces résultats semblent montrer que la répétition des gestes de drainages est la cause principale des mauvais résultats à long-terme mais pas la technique en elle-même.

La résection chirurgicale du CCPH est le seul traitement curatif associé à un taux important de morbi-mortalité. La mise en évidence des facteurs de risque demeure cruciale. Après avoir analysé la série chirurgicale de l'AFC, la surface corporelle > 1.82 m², la réalisation d'une resection hépatique droite et le taux de bilirubine préopératoire sont des facteurs prédictifs de mortalité à 30 jours. De plus, la surface corporelle semble prédire les complications septiques. Ces trois facteurs influent sur le même paramètre qui est la qualité fonctionnelle du foie restant. La resection hépatique droite laisse un petit foie restant, le taux élevé de bilirubine laisse un foie peu fonctionnel et la surface corporelle élevée exige un foie restant plus adapté en termes de quantité et de qualité.

BIBLIOGRAPHIE

A

- Abdel Wahab M, Fathy O, Elghwalby N, et al. Resectability and prognostic factors after resection of hilar cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology 2006;53:5–10.
- Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: a national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the 'cholangiocarcinoma' committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. Dig. Liver Dis. 43, 60–65 (2011).
- Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, et al. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. Surgery. 2004 Apr;135(4):404-10.
- Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. Ann Surg. 2000;231:480 – 486.
- Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes. Ann Surg. 2013 Apr;257(4):718-25.

B

- Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, et al. Biliary Tract Cancer: Epidemiology, Radiotherapy, and Molecular Profiling. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016;35:194-203.
- Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015;29:221-32.

– Bouvier AM, Remontet L, Jougla E, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. Gastroenterol Clin Biol. 2004 Oct;28(10 Pt 1):877-81.
– Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2002 March;36(3):321-7.
– Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet. 1975;140: 170-178.
– Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 1992 Jan;215(1):31-8.
– Blechacz, B., Komuta, M., Roskams, T. et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 8, 512–522 (2011).
– Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. Ann Surg. 1998 Sep;228(3):385-94.
– Boudjema K, Sulpice L, Garnier S et al. A simple system to predict perihilar cholangiocarcinoma resectability. J Gastrointest Surg. 2013 17(7):1247–1256.
– Baer HU, Stain SC, Dennison AR, et al. Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 1993 Jan;217(1):20-7.
– Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM Classification of malignant tumours. 8th ed. Hoboken (New Jersey), US: Wiley-Blackwell; 2016.
– Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;13(5):261-80. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51.

– Bird NTE, McKenna A, Dodd J, et al. Meta-analysis of prognostic factors for overall survival in patients with resected hilar cholangiocarcinoma. Br J Surg. 2018 Jul 12. doi: 10.1002/bjs.10921.
– Bhutiani N, Scoggins CR, McMasters KM, et al. The impact of caudate lobe resection on margin status and outcomes in patients with hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. Surgery. 2018;**163**(4):726-31. doi: 10.1016/j.surg.2017.10.028.

C

– Chung YE, Kim MJ, Park YN, et al. Staging of extrahepatic cholangiocarcinoma. Eur Radiol. 2008 Oct;18(10):2182-95. doi: 10.1007/s00330-008-1006-x. Epub 2008 May 6.
– Cai Y, Cheng N, Ye H, et al. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. BioScience Trends. 2016; 10(2):92-102.
– Carpino G, Cardinale V, Renzi A. et al. Activation of biliary tree stem cells within peribiliary glands in primary sclerosing cholangitis. J. Hepatol. 2015;63, 1220–1228.
– Cai Y, Tang Q, Xiong X, et al. Preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study at a single center. Biosci Trends. 2017 Jul 24;11(3):319-325.
– Celotti A, Solaini L, Montori G, et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2017 Sep;43(9):1628-1635.

– Cheng Q, Luo X, Zhang B, et al. Predictive factors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma: postresection radiotherapy improves survival. Eur J Surg Oncol. 2007;33:202–207.
– Coelen RJ, Wiggers JK, Nio CY, et al. Preoperative computed tomography assessment of skeletal muscle mass is valuable in predicting outcomes following hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2015 Jun;17(6):520-8. doi: 10.1111/hpb.12394.

D

– de Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg. 2007;245:755–762.
– de Oliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011; 53: 1363-1371.
– Department of Biliary Surgery Study group, Chinese Society of Surgery, Chinese medical association. Guidelines for management of perihilar cholangiocarcinoma. Chinese Journal of Surgery. 2013; 51. (in Chinese).
– Delis SG, Bakoyiannis A, Biliatis I, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) score, as a prognostic factor for post-operative morbidity and mortality in cirrhotic patients, undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2009 Jun;11(4):351-7.
– de Jong MC, Marques H, Clary BM, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multiinstitutional analysis of 305 cases. Cancer 2012; 118: 4737-4747.

– Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, 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 Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged diseasefree survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoirradiation for cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2000;6:309 16.
– Dumitrascu T, Chirita D, Ionescu M, et al. Resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of prognostic factors and the impact of systemic inflammation on long-term outcome. J Gastrointest Surg 2013; 17: 913-924.
– Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Surgeon. 2015;13:218–229.
– Dumitrascu T, Brasoveanu V, Stroescu C, et al. Major hepatectomies for perihilar cholangiocarcinoma: predictors for clinically relevant postoperative complications using the international study Group of Liver Surgery definitions. Asian J Surg. 2015; 39(2):1–9.
– de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, et al. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. J Nucl Med. 2010; 51(2):229-36. doi: 10.2967/jnumed.109.069724.

E

– Ercolani G, Dazzi A, Giovinazzo F, et al. Intrahepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma : Three different locations of the same tumers or three different tumors ?. EJSO. 2015;41:1162-1169.

– Ebata, T, Kosuge T, Hirano S, et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. Br. J. Surg. 101, 79–88 (2014).
– Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Perihilar Bile Ducts. In: AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. Chicago, IL. Springer. 2010:718.
– Elias D, Debaere T, Roche A, et al. Preoperative selective portal vein embolizations are an effective means of extending the indications of major hepatectomy in the normal and injured liver. Hepatogastroenterology. 1998;45:170 –177.
– Ethun CG, Lopez-Aguiar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. Ann Surg. 2017 Oct 23.
– Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009;136:1134–1144.

F

– Flemming JA, Zhang-Salomons J, Nanji S, et al. Increased incidence but improved median overall survival for biliary tract cancers diagnosed in Ontario from 1994 through 2012: A population-based study. Cancer. 2016 Aug 15;122(16):2534-43.
– Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Dig Dis Sci. 2007 November;52(11):3123-35.

– Fujii T, Zen Y, Nakanuma Y. Perihilar cholangiocarcinoma arising in hepatitis C virus-related liver cirrhosis with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2007 Aug;42(8):698-702. Epub 2007 Aug 24.

– Fuks D, Regimbeau JM. Place de la cœlioscopie exploratrice en carcinologie hépatobiliaire. J Chir 2008 ; 145 : 16-9.

– Farges O1, Denys A. Portal vein embolization prior to hepatectomy. Techniques, indications and results. Ann Chir. 2001 Nov;126(9):836-44.

– Fukushima K, Fukumoto T, Kuramitsu K, et al. Assessment of ISGLS definition of posthepatectomy liver failure and its effect on outcome in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg. 2014 Apr;18(4):729-36.

– Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd ed . Geneva (Switzerland) : World Health Organization; 2000.

– Furusawa N, Kobayashi A, Yokoyama T, et al. Surgical treatment of 144 cases of hilar cholangiocarcinoma without liver-related mortality. World J Surg. 2014 May;38(5):1164-76. doi: 10.1007/s00268-013-2394-x.

G

– Gerhards MF, van Gulik TM, de Wit LT, et al. Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma--a single center experience. Surgery. 2000 Apr;127(4):395-404.

H

- Hsing, AW. Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China. Int J Cancer. 1998;75, 368–70.
- Hewitt PM, Krige JE, Bornman PC, et al. Choledochal cysts in adults. Br J Surg. 1995 Mar;82(3):382-5.
- Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis. 2004;24:201-7.
- Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, et al. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. World J Surg. 2007;31:1256–1263.
- Hirano S, Tanaka E, Tsuchikawa T, et al. Oncological benefit of preoperative endoscopic biliary drainage inpatients with hilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014;21:533–540.
- Hwang HK, Park JS, Park C, et al. The impact of body mass index on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in Asian patients on the basis of asia-pacific perspective of body mass index. J Pancreas (online) 2011; 12:586-592.
- Hemming AW, Reed AI, Fujita S, et al. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2005;241:693–9.
- Hirano S, Kondo S, Tanaka E, et al. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010 Jul;17(4):455-62. doi: 10.1007/s00534-009-0208-1.

I

- Ishizawa T, Hasegawa K, Sano K, et al. Selective versus total biliary drainage for obstructive jaundice caused by a hepatobiliary malignancy. Am JSurg2007;193:149–154.
- Ishii Y, Hasegawa H, Nishibori H, et al. Impact of visceral obesity on surgical outcome after laparoscopic surgery for rectal cancer. Br J Surg. 2005; 92(10):1261-2.

J

- Jesus M. Banales, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016;13, 261–280.
- Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, et al. Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002. J Natl Cancer Inst. 2007 Jun 6;99(11):895-7.
- Juliusson G, Jonasson JG, Jonsdottir SB et al. Biliary tract malignancies: a population-based study on incidence, prognosis and management of patients. Scand J Gastroenterol. 2016 Dec;51(12):1520-1525. Epub 2016 Aug 24.
- Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2001;234:507–517; discussion 517–519.

– Joyeux H, Berticelli J, Chemouny S, et al. Semi-automatic measurements of hepatic lobes. Application to study of liver volumes. Analysis of 50 computed tomography of normal liver. Ann Chir. 2003 May;128(4):251-5.
– Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. Cancer. 2003;98:1689–1700.
– Jarnagin WR1, Bowne W, Klimstra DS, et al. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2005 May;241(5):703-12; discussion 712-4.
– Jo JH, Chung MJ, Han DH, et al. Best options for preoperative biliary drainage in patients with Klatskin tumors. Surg Endosc. 2017;31:422–429.

K

– Klatskin, G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. Am. J. Med. 1965;38 (2), 241–56.
– Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? J Hepatol. 2012;56:848–854.
– Khan SA, Thomas HC, Davidson BR et al. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005;366:1303–1314.
– Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: An update. Gut. 2012; 61:1657- 1669.

– Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, et al. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. Ann Surg. 1999 Nov;230(5):663-71.
– Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. World J Surg. 1986;10:803– 808.
– Kokuryo T, Yokoyama Y, Nagino M. Recent advances in cancer stem cell research for cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012 November;19(6):606-13.
– Kamath, P.S, Wiesner RH, Malinchoc M, et al., A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001 Feb;33(2):464-70..
– Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest Surg. 2010;14(1):119-25. DOI: 10.1007/s11605-009-1009-1.
– 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 Mar;233(3):385-92.
– Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, et al. What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? Cancer 1997; 79: 26-34.
– Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, et al. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. Ann Surg. 1999 Nov;230(5):663-71.
– Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2009;11:445–451.

– Kim KM, Park JW, Lee JK, et al. A comparison of preoperative biliary drainage methods for perihilar cholangiocarcinoma: endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage. Gut Liver. 2015;9:791–799.
– Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. J Gastroenterol. 2011; 46:242–248.
– Kloek JJ, van Deldein OM, Erdogan D, et al. Differentiation of malignant and benign proximal bile duct strictures: the diagnostic dilemma. World J Gastroenterol. 2008; 14:5032-5038.
– Kondo S, Hirano S, Ambo Y, et al. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. Ann Surg. 2004;240:95–101.
– Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, et al. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. Ann Surg. 2003;238:84–92.

L

– Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. Ann Surg. 1994 Nov;220(5):644-52.
– Liver Cancer Study Group of Japan. The general role for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Tokyo: Kanehara, 2000.
– Lee SG, Song GW, Hwang S, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17:476–489.

– Leelaudomlipi S, Sugawara Y, Kaneko J et al. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. Liver Transpl. 2002 Jul;8(7):612-4.
– Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con). HPB (Oxford) 2008;10 :126-9.
– Li H, Qin Y, Cui Y, et al. Analysis of the surgical outcome and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma: a Chinese experience. Dig Surg. 2011; 28: 226-231.
– Lladó L, Ramos E, Torras J, et al. Radical resection of a hilar cholangiocarcinoma. Indications and results. Cir Esp 2008; 83:139–144.
– Leng JJ, Zhang N, Dong JH. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. World J Surg Oncol 2014;12:272.
– Li S, Zhou K, Du H, et al. Body surface area is a novel predictor for surgical complications following video-assisted thoracoscopic surgery for lung adenocarcinoma: a retrospective cohort study. BMC Surgery. 2017;17:69. doi:10.1186/s12893-017-0264-4.

M

– Molodecky NA, Kareemi H, Parab R et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology, 2011;53:1590-1599.
– Mahajan MS, Moorthy S, Karumathil SP, et al. Hilar cholangiocarcinoma: Cross sectional evaluation of disease spectrum. Indian J Radiol Imaging. 2015 Apr-Jun;25(2): 184–192. doi: 10.4103/0971-3026.155871.
– Madhusudhan KS, Gamanagatti S, Gupta AK. Imaging and interventions in hilar cholangiocarcinoma: A review. World J Radiol 2015 February 28; 7(2): 28-44.

– Mei L, Wang D, Li H, et al. Value of postoperative indocyanine green retention rate at 15 minutes combined with standard remnant liver volume in predicting liver dysfunction after hepatectomy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017 Jun 28;42(6):635-640.
– Mansour, JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford). 2015;17, 691–699.
– Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. Transplantation 2000; 69: 1633-1637.
– Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, et al. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14:441–446.
– Menahem B, Mulliri A, Bazille C, et al. Body Surface Area: A new predictive factor of mortality and pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A cohort-study. Int J Surg. 2015; 17:83-7. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.03.015.

N

– Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Ann Surg 1996;224:463-75.
– Nathan, H, Pawlik TM, Wolfgang CL, et al. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30 year population-based SEER database analysis. J. Gastrointest Surg. 2007;11, 1488–1496; discussion 1496–1497.
– Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Preoperative management of hilar cholangiocarcinoma. J Hepatobil Pancreat Surg 1995;2:215–23.

- Nagino M, Kamiya J, Arai T, et al. “Anatomic” right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2006; 243: 28-32.
- Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, et al. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. World J Surg 1990; 14: 535-543; discussion 544.
- Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2013; 258: 129–140.
- Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, et al. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1602-1608.
- Nagino M. Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon’s viewpoint on current topics. J Gastroenterol 2012; 47: 1165-1176.
- Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al. Improved survival in resected biliary malignancies. Surgery. 2002;132:555–563; discussion 563–564.
- Noie T, Sugawara Y, Imamura H, et al. Selective versus total drainage for biliary obstruction in the hepatic hilus: an experimental study. Surgery. 2001;130:74–81.
- Noun R, Riachy E, Ghorra C, et al. The impact of obesity on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. J Pancreas. 2008 Jul 10; 9:468-76.
- Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy: preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome. Surgery. 2005;137:148–55.

O

- Ohkubo M, Nagino M, Kamiya J et al. Surgical anatomy of the bile ducts at the hepatic hilum as applied to living donor liver transplantation. Ann Surg. 2004;239(1):82–86.
- Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. Surgery. 2017; 162(4):775-783. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.022.
- Olthof PB, Wiggers JK, Groot Koerkamp B, et al. Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization. J Am Coll Surg. 2017; 225(3):387-394. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.007.

P

- Parkin, DM, Ohshima H, Srivatanakul P, et al. Cholangiocarcinoma: epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993;2, 537–44.
- Patel, T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Hepatology. 2001;33, 1353–7.
- Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. Gastro-intest Endosc. 2009;69:55–62.

– Park CM, Park JS, Cho ES, et al. The effect of visceral fat mass on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. J Invest Surg 2012; 25:169-173.
– Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. BMC Cancer 2002;2:10.

R

– Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28:593-607.
– Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ, et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. AJR Am J Roentgenol. 2003 Feb;180(2):475-80.
– Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2005;242:451–458; discussion 458–461.
– Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. European Society for Organ Transplantation. 2010;23:692–697.
– Robles R, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2013;19:9209–9215.
– Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, et al. Preoperative cholangitis and future liver remnant volume determine the risk of liver failure in patients undergoing resection for hilar cholangiocarcinoma. J Am Coll Surg. 2016; 223:87–97.

– Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ, et al. Current Modalities for the Assessment of Future Remnant Liver Function. Visc Med. 2017; 33(6):442-448. doi: 10.1159/000480385.
– Rocha FG, Matsuo K, Blumgart LH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010; 17:490-496. doi: 10.1007/s00534-009-0205-4.
– RARECAREnet project, 2016. Available at: http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/.

S

– Sobin, LH. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer. 2010;116 (22):5336-9.
– Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. Oncologist 2016 May;21(5):594-9.
– Soto JA, Barish MA, Yucel EK, et al. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastroenterology 1996;110:589-597. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566608.
– Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC et al. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. Gut. 2005 Feb;54(2):289-96.
– Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. Surgery. 1997;121:135–141.

– Sato, Y., Harada, K., Sasaki, M, et al. Cystic and micropapillary epithelial changes of peribiliary glands might represent a precursor lesion of biliary epithelial neoplasms. Virchows Arch. 2014;464:157–163.

– Suzuki H, Bartlett AS, Muiesan P, et al. High model for end-stage liver disease score as a predictor of survival during long-term follow-up after liver transplantation. Transplant Proc. 2012 Mar;44(2):384-8.

– Sakka SG, Koeck H, Meier-Hellmann A. Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages. Intensive Care Med. 2004 Mar;30(3):506-9.

– Sugiura Y, Nakamura S, Iida S, et al. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group. Surgery. 1994 Apr;115(4):445-51.

– Seyama Y, Kubota K, Sano K, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. Ann Surg. 2003; 238: 73-83.

– Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol.* 2004;40:472–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.030.

– Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, et al. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality. Ann Surg. 2006;244:240–7.

– Sakata J, Shirai Y, Tsuchiya Y, et al. Preoperative cholangitis independently increases in-hospital mortality after combined major hepatic and bile duct resection for hilar cholangiocarcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2009 Nov;394(6):1065-72. doi: 10.1007/s00423-009-0464-1.

T

- Taylor-Robinson, SD, Toledano MB, Arora S, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. Gut. 2001 Jan;48(6):816–20.
- Tyson GL, Ilyas JA, Duan Z et al. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification. Dig Dis Sci. 2014;59: 3103–3110.
- Truant S1, Oberlin O, Sergent G, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. J Am Coll Surg. 2007 Jan;204(1):22-33.
- Tang Z, Yang Y, Meng W, Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(43):e8372.
- Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46:581–587.

U

- Uppal, D. S. & Wang, A. Y. Advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the treatment of cholangiocarcinoma. World J. Gastrointest. Endosc. 2015 Jun 25;7(7):675-87.

V

- Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. HepatoBiliary Surg Nutr 2017;6(1):22-34.

– Válek V, Růzicka M. Preoperative drainage of the biliary tract in patients with obstructive jaundice. Rozhl Chir. 1995;74(5):235-8.
– van Gulik TM, Kloek JJ ,Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. Eur J Surg Oncol. 2011;37:65–71.
– van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Improved treatment results in hilar cholangiocarcinoma after transition to more extensive procedure: 20 years experience AMC. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010; 154:A1815.
– Válek V, Růzicka M. Preoperative drainage of the biliary tract in patients with obstructive jaundice. Rozhl Chir. 1995;74:235–238.
– Vaccaro C, Vaccarezza H, Rossi G, et al. Body surface area: a new predictor factor for conversion and prolonged operative time in laparoscopic colorectal surgery. Dis. Colon Rectum. 2012; 55(11):1153-9.
– van Riel WG, van Golen RF, Reiniers MJ, et al. How much ischemia can the liver tolerate during resection? Hepatobiliary Surg Nutr. 2016;5(1):58-71. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.07.05.
– van de Kerkhove MP, de Jong KP, Rijken AM, et al. MARS treatment in post hepatectomy liver failure. Liver Int. 2003; 23:44-51.
– van Vugt JLA, Gaspersz MP, Vugts J, et al. Low Skeletal Muscle Density Is Associated with Early Death in Patients with Perihilar Cholangiocarcinoma Regardless of Subsequent Treatment. Dig Surg. 2018 Feb 16. doi: 10.1159/000486867.

W

- Welzel, TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al. 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 Jun 21;98(12):873-5.
- West J, Wood H, Logan RFA, et al. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971–2001. British Journal of Cancer. 2006;94:1751-1758.
- Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. Br J Surg. 1996 Aug;83(8):1062-64.
- Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Coelen RJ. Preoperative biliary drainage in perihilar cholangiocarcinoma: identifying patients who require percutaneous drainage after failed endoscopic drainage. Endoscopy. 2015 Dec;47(12):1124-31.
- Wiggers JK, Koerkamp BG, Cieslak KP, et al. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant. J Am Coll Surg. 2016;223:321–331.e1.
- Williams TK, Rosato EL, Kennedy EP, et al. Impact of perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg 2009; 208:210-217.
- Witjes CD, Karim-Kos HE, Visser O, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a low endemic area: rising incidence and improved survival. *HPB (Oxford).* 2012;14(11):777-81. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00536.x.

Y

- Yamasaki, S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2003;10(4):288-91.

Z

- Zhang XF, Beal EW, Chakedis J, et al. Defining Early Recurrence of Hilar Cholangiocarcinoma After Curative-intent Surgery: A Multi-institutional Study from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. World J Surg. 2018 Feb 5. doi: 10.1007/s00268-018-4530-0.