

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BENABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-FES-



Prise en charge du cancer de la vésicule biliaire
Au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de FES

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur OUAHBI HAJAR

Née le 04 Janvier 1987 à Taourirt

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : ONCOLOGIE MÉDICALE

Sous la direction de :

Rapporteur : Professeur Mellas Nawfel

Co-rapporteur : Professeur El'mrabet Fatima Zohra

Mai 2018

DEDICACES

À MES CHERS PARENTS Simohamed et Zohra

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

*A MES CHERS ET ADORABLE FRÈRES
ET SŒURS*

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse
et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de
succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

À mon très cher mari Simohamed

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études, Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

À MES PRUNELLES Mohamed Adam et Dina

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous,
Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous
garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos
vœux les plus chers.*

REMERCIEMENTS

*A MON MAITRE MR LE PROFESSEUR
M. NAWFEL MELLAS*

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE
MME. ARIFI SAMIA

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs.

Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple.

Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude. Veuillez trouver ici, chère maitre ,l'expression de nos vif remerciements et de notre estime.

A MON MAITRE

MME. EL MRABET FATIMA ZAHRA

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE
MME BENBRAHIM ZINEB

*Votre dynamisme, votre rigueur, et vos qualités professionnelles ont
suscité en nous un profond respect
Je vous prie de trouver ici l'expression de nos vifs remerciements et de
notre estime.*

A MON MAÎTRE

MR LE PROFESSEUR KHALID HASSOUNI

*Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous
une source d'admiration et de profond respect
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre
reconnaissance*

A NOS MAITRES Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude profonde gratitude.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

PLAN

I– INTRODUCTION	18
II–MATERIELS ET METHODES	20
1. Type de l'étude.....	21
2. Critères d'inclusion.....	21
3. Analyse statistique.....	21
4. Recueil des données	22
III–Résultats	24
1. Données démographiques	25
2. Données cliniques	27
3. Données biologiques	28
4. Données histologiques	28
5. Les données radiologiques.....	29
6. Modalités thérapeutiques.....	31
7. Réponse au traitement, tolérance et survie.....	33
8. Survies	34
IV –DISCUSSION	37
1. Epidémiologie et facteurs de risque	38
2. Présentation clinique et paraclinique.....	44
3. Anatomopathologie et biologie moléculaire	48
4. Classification TNM	52
5. Prise en charge thérapeutique.....	53
6. Surveillance	69
7. Pronostic	70
8. Prévention	72
V–Conclusion.....	73
RESUME	75
ANNEXES	77
BIBLIOGRAPHIE.....	81

Liste des abréviations

ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
AEG	: Altération de l'état général
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ATCD	: Antécédents
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
CA19-9	: Antigène Carbo-hydrate 19-9
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CIS	: Carcinome in situ
CPRE	: Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CSP	: Cholangite sclérosante primitive
CVB	: Cancer de la vésicule biliaire
ECG	: Electro cardiogramme
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ESMO	: EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY
FU	: Fluorouracile
Gg	: Ganglionnaire
HER	: Human epidermal growth factor receptor
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
NFS	: Numération de la formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAL	: Phosphatases alcalines
PGDFR	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes

PS	: Performance Status
R0	: Marge de réséction
RECIST v1,1	: Response evaluation criteria in solid tumours version 1,1
SG	: Survie générale
SSP	: Survie sans progression
TAP	: Thoraco–abdomino–pelvienne.
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: International Union Against Cancer
USA	: United States of America
VB	: Vésicule biliaire
VBP	: Voie biliaire principale

INTRODUCTION

Le cancer primitif de la vésicule biliaire est un cancer relativement rare, il représente 3% de toutes les tumeurs malignes et occupe plus de 85% des cancers des voies biliaires [1].

Il présente une forte disparité géographique.

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue de cette tumeur maligne et, dont le principal est la pathologie lithiasique.

Ce cancer pose un problème de prise en charge, puisque, le plus souvent, il se révèle à un stade avancé ne permettant plus un traitement curatif.

Nous rapportons une série rétrospective de 100 cas du cancer de la vésicule biliaire colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant la période étalée d'Octobre 2010 à Novembre 2017, afin d'illustrer les aspects cliniques, biologiques et radiologiques de cette entité, de discuter les facteurs pronostiques et de rapporter les résultats thérapeutiques ainsi que les perspectives d'avenir.

MATERIELS ET METHODES

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective d'une série de 100 cas des cancers de la vésicule biliaire traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II, durant la période étalée entre Octobre 2010 et Novembre 2017.

Il s'agit d'une analyse essentiellement descriptive ayant porté sur les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de cette entité, ainsi que sur les facteurs pronostiques, les résultats thérapeutiques et l'évolution des patients atteints du cancer de la vésicule biliaire.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients qui présentent un cancer de la vésicule biliaire dont le diagnostic a été confirmé histologiquement et qui sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3. Analyse statistique :

Des statistiques descriptives avec 95% intervalle de confiance (IC) ont été calculées selon la procédure standard.

L'évaluation de la réponse tumorale était basée sur les Critères RECIST version

1.1 : (Annexes B)

- Une réponse complète (RC) a été définie comme la disparition complète de tous les éléments de preuve de la maladie.
- Une réponse partielle (PR) a été définie comme une réduction d'au moins 30% du volume de la tumeur initiale sans l'apparition de nouvelles lésions.
- Une progression tumorale) a été définie comme une augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant

pour référence la somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions;

- Une stabilité tumorale a été définie comme une diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

La médiane de survie a été mesurée à partir de la date du diagnostic à la date du décès ou le dernier suivi.

La médiane de survie sans progression a été mesurée (pour les stades avancés), à partir du diagnostic à la date de première progression.

4. Recueil des données :

Notre étude consiste en une analyse du :

- Profil épidémiologique: l'âge , l'origine ,la profession ,le niveau socioéconomique.
- Les antécédents personnels et familiaux ainsi que les facteurs de risque.
- Des critères diagnostiques utilisés :
 - Cliniques : Circonstances de découverte, mode de découverte (fortuite , en per opératoire ...), notion de coliques hépatiques, ictère, perte de poids, durée de consultation par rapport au début de la symptomatologie et données de l'examen clinique exhaustif y compris l'examen abdominal ,examen des aires gg ,et l'examen général
 - Radiologiques : Echographie abdominale, TDM abdominal et /ou IRM hépatique.

- Anatomopathologiques : le type histologique, le grade histologique, l'invasion tumorale, la taille tumorale, les marges de résection, l'envahissement ganglionnaire, l'engainement péri nerveux, les embolies vasculaires.
- Du bilan d'extension à distance : TDM TAP, TDM cérébrale, scintigraphie osseuse.
- Biologie : NFS, PAL, bilan hépatique, Fonction rénale, ionogramme complet, marqueurs : ACE, CA19-9
- Bilan pré thérapeutique : ETT, ECG
- Stades des maladies en se basant sur la classification TNM (7ème édition 2010) du cancer de la vésicule biliaire.
- Traitement instauré : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, soins de support : traitement de la douleur, ponction d'ascite, CPRE ...
- Evaluation de la réponse au traitement : elle est évaluée cliniquement, biologiquement et radiologiquement selon les critères RECIST V1.1.
- Les facteurs pronostiques
- La survie
- Surveillance : modalités, examen clinique, marqueurs tumoraux (ACE, CA19-9), radiologie.

RESULTATS

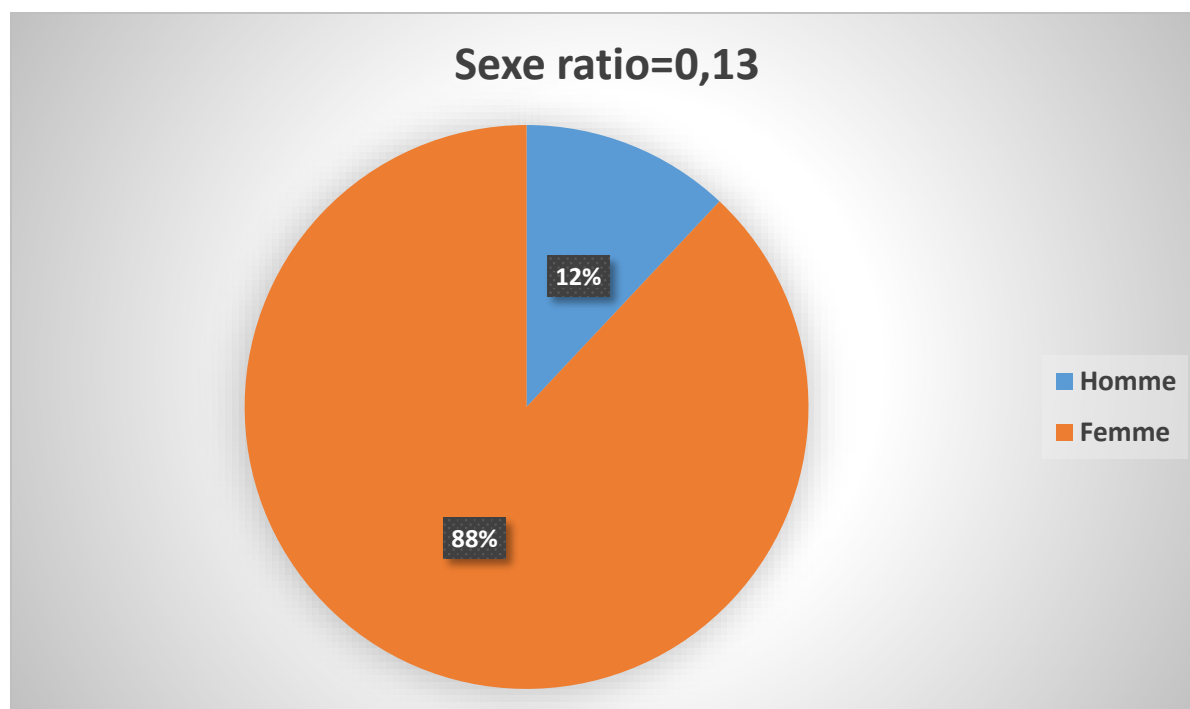
1 – Données démographiques

Entre Octobre 2010 et Novembre 2017, nous avons admis au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès ,100 cas de CVB prouvés histologiquement.

L'âge moyen de nos patients était de 63,7 ans [38–88]. La tranche d'âge la plus touchée était entre 55 et 60 ans (Graphique 1). Une nette prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio H/F = 0,13. (Graphique 2)



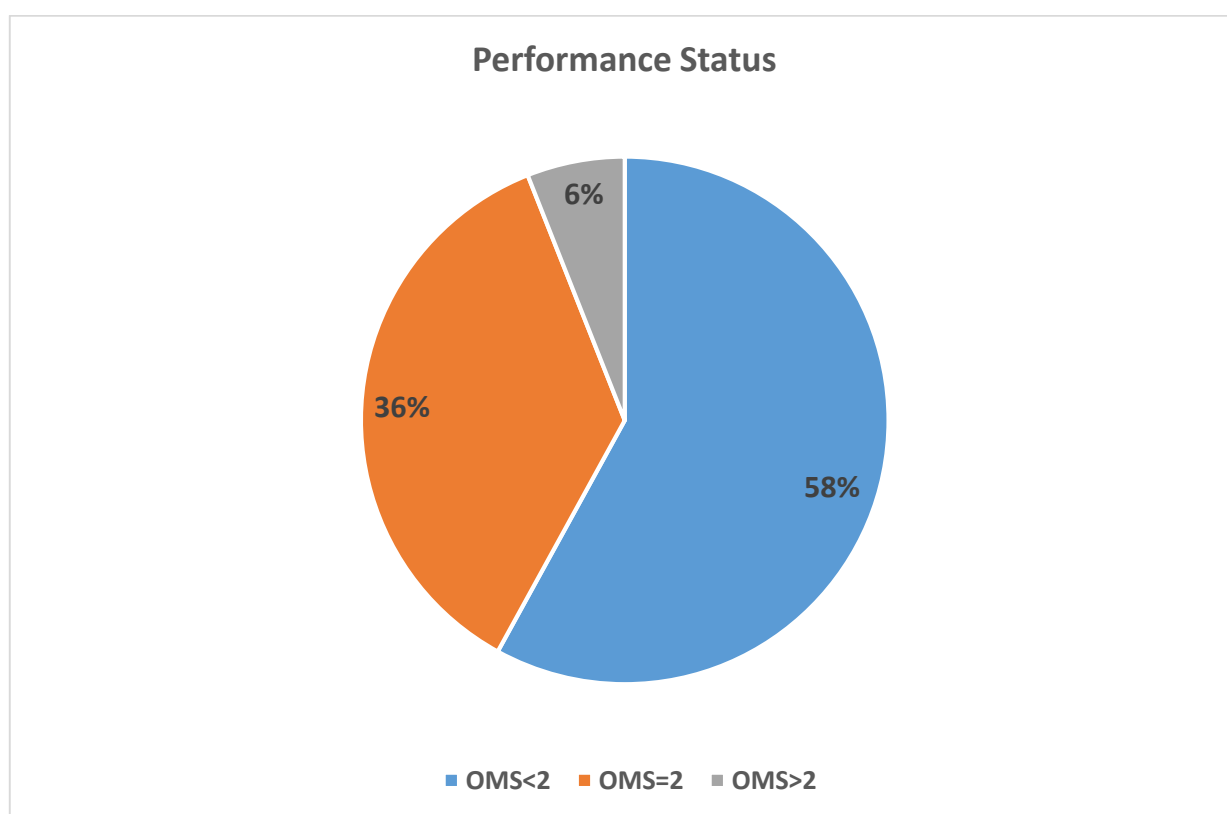
Graphique 1 : distribution des patients en fonction de tranche d'âge.



Graphique 2 : Distribution des patients en fonction du sexe

2– Données cliniques :

25 % des patients avaient des antécédents de lithiases vésiculaires. 10 % des patients ayant connu obèses au moment du diagnostic. Des ATCD du cancer étaient retrouvés dans 2.6% des cas. 95% des patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic. Le délai diagnostique moyen était de 12 mois [5 – 20 mois]. Les signes cliniques révélateurs les plus fréquemment notés étaient : des coliques hépatiques dans 84%, une ascite dans 36% des cas et l'ictère dans 29% des cas. La découverte en per opératoire d'une tumeur de la vésicule biliaire était retrouvée dans 39,3 % des cas. 58% des patients avaient un état général conservé ($PS \leq 1$) (Graphique 3).



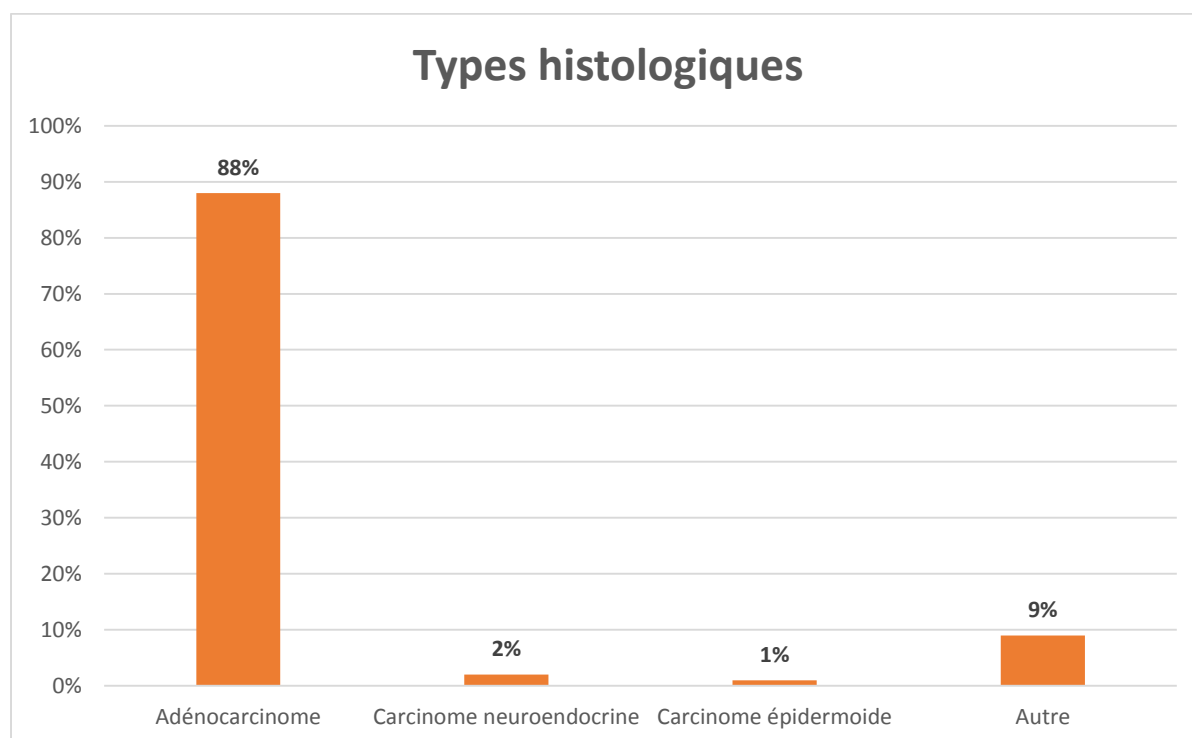
Graphique 3 : Répartition des patients en fonction de l'état général (PS)

3-Données Biologiques :

Une anomalie du bilan hépatique était retrouvée chez 25% des cas, les taux des marqueurs tumoraux tel que l'ACE et CA19-9 (demandé dans 75% et 85% des cas) étaient anormaux dans 85% et 95% respectivement.

4- Données histologiques :

Les adénocarcinomes étaient les types les plus fréquents retrouvés dans 88% des cas. (Graphique 4)

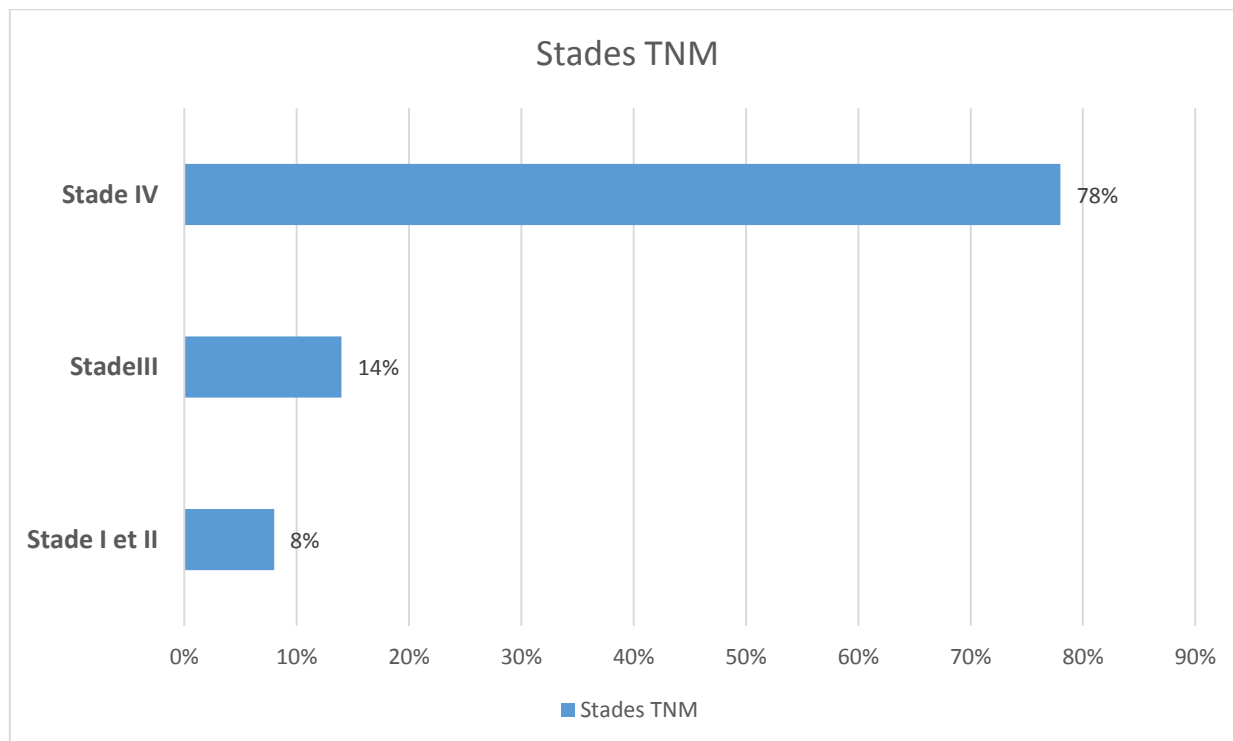


Graphique 4 : Distribution des malades en fonction des types histologiques

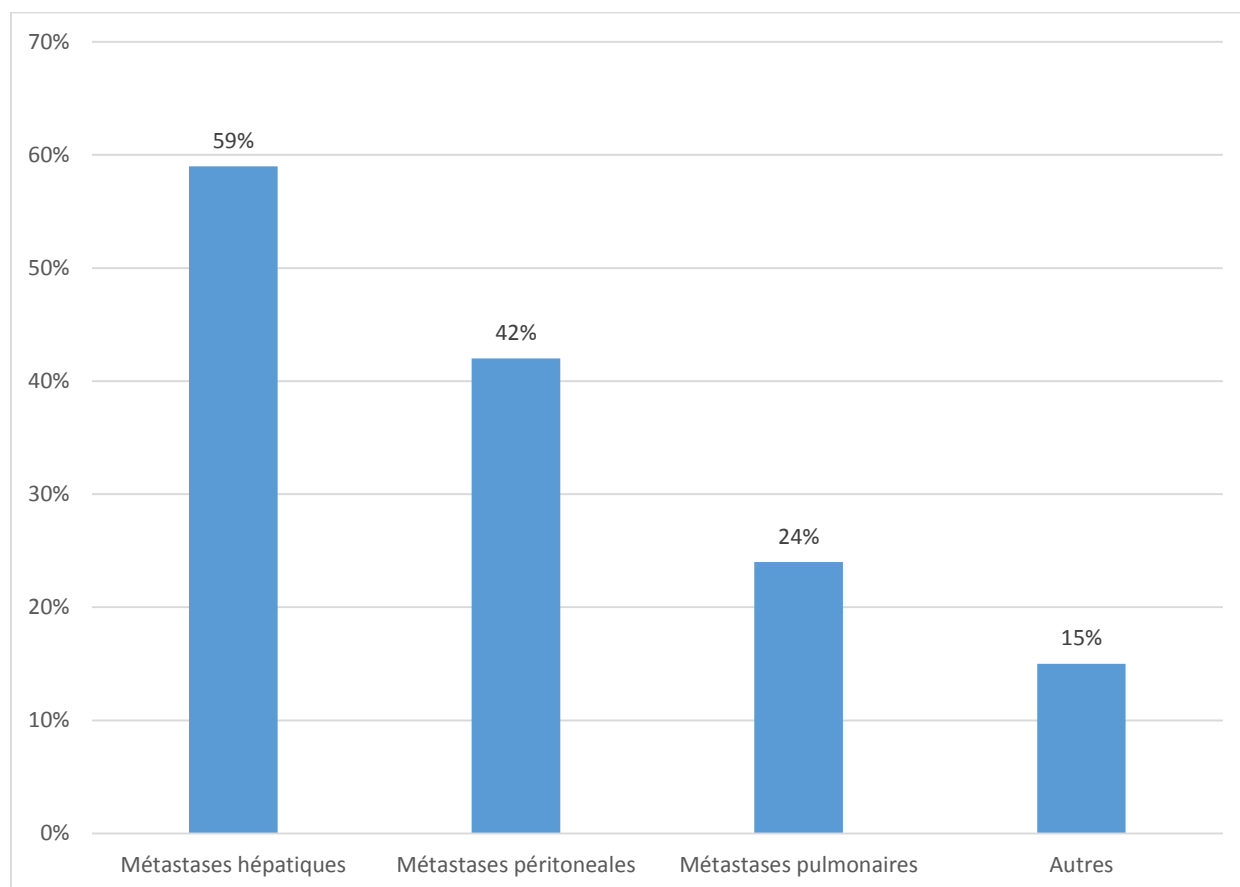
L'invasion de la séreuse était retrouvée dans 86% des cas. L'envahissement vasculaire est noté dans 45% des cas. L'envahissement ganglionnaire décrites chez 15 malades bénéficiant d'un curage ganglionnaire. Les limites de résections étaient tumorale dans 10 % des cas.

5– Données radiologiques :

- L'échographie abdominale était réalisée chez 90% des cas
- Le bilan d'extension locorégional et à distance était basé sur une TDM TAP dans 100% des cas.
- Il a été constaté que les tumeurs localisées (Stade I et II) représentaient seulement 8%. (Graphique 5).
- Les tumeurs localement avancées (Stades III) ont représenté 14% des cas, tandis que 78% des CVB étaient d'emblée métastatiques (Stade IV), dont 45% avaient plus d'un site métastatique.
- Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées étaient hépatiques, péritonéales et pulmonaires. La répartition des différents sites métastatiques est représentée sur le graphique 6.



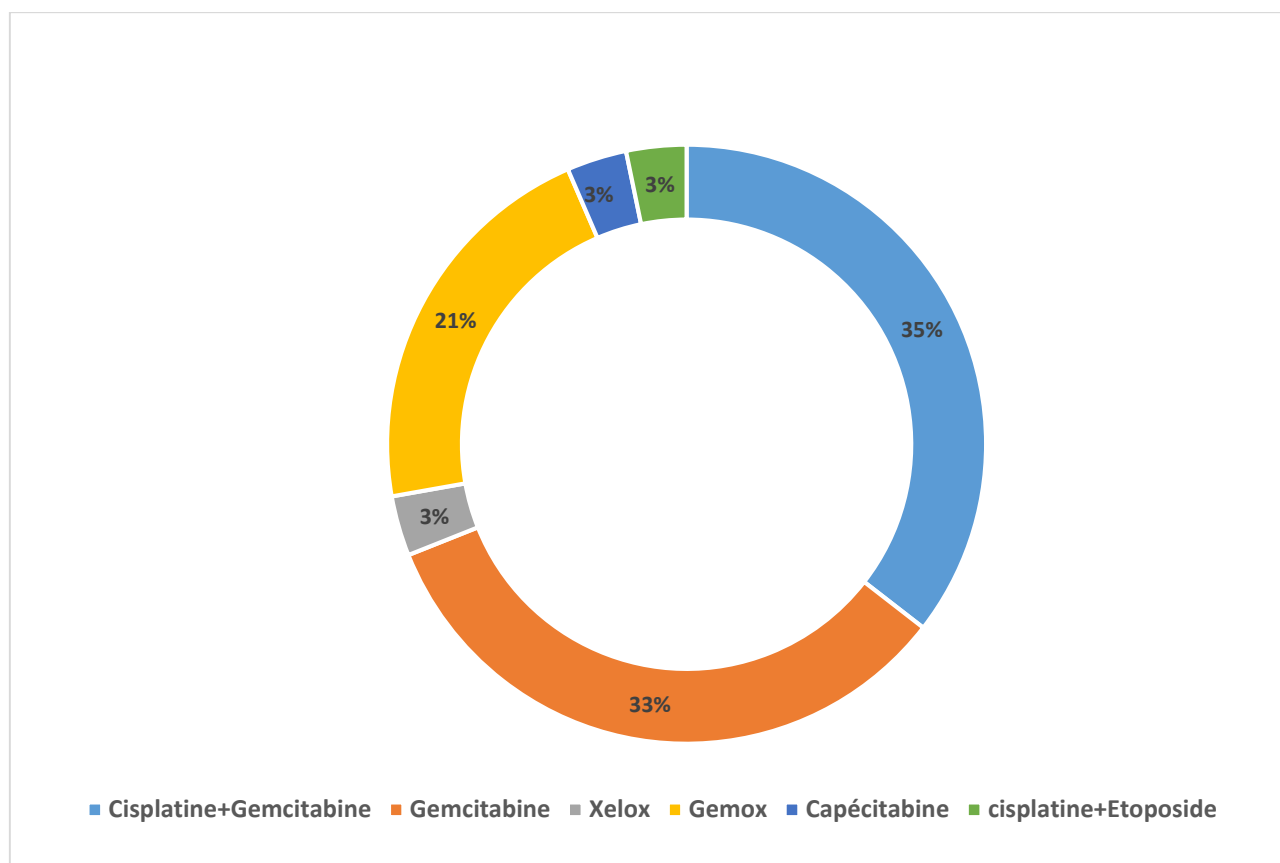
Graphique 5 : répartition des malades en fonction des stades de la maladie



Graphique 6 : répartition des malades en fonction des sites métastatiques

6– Modalités thérapeutiques :

- Le traitement reçu était adapté au stade de la maladie et à l'état général des patients.
 - Chez les patients présentant une tumeur localisée (8% des cas), le traitement s'est basée sur une chirurgie suivie soit d'une chimiothérapie adjuvante (75%), soit uniquement d'une surveillance post opératoire (25%).
 - En situation métastatique, seulement 80% des patients ont reçu une chimiothérapie palliative avec soins de support. Pour le reste des malades ,soit, ils ont été perdus de vue (10%), soit ils ont reçu uniquement des soins de support palliatifs(15%).
 - La chimiothérapie reçue a consisté en situation adjuvante à une monochimiothérapie à base soit de gemcitabine à la dose de 1250mg/m² : J1,J8 J1=J21 ,soit à base de capécitabine à la dose de 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours ,J1=J21 ; La chimiothérapie était prescrite pendant une durée de 6 mois.
 - En situation métastatique ,La mono ou la polychimiothérapie, ont été proposé en fonction de certains critères cliniques et radiologiques.
 - Le protocole le plus utilisé en situation métastatique était à base de cisplatine à la dose de 25mg/m² J1 J8+gemcitabine 1250 mg/m² J1,J8 ;J1=J21(35% des cas). (Graphique 7).
 - Le nombre moyen de cure de chimiothérapie palliative en première ligne était de 3 cures.
 - En 2ème ligne, seulement 20% des cas ont reçu un traitement systémique à base soit de xelox (capécitabine 1250mg/m² pendant 14 jours + oxaliplatine 130mg/m² ,j1=J21),soit capécitabine seule en monothérapie.
- Aucun malade n'a été éligible à une chimiothérapie 3ème ligne.



Graphique 7: Répartition des malades en fonction du protocole de la chimiothérapie reçu

- Pour les soins palliatifs, le traitement de la douleur était prescrit chez tous les malades. Le pallier 3 était prescrit chez 90% des cas.
- La ponction d'ascite était réalisée chez 20% des cas, et le drainage biliaire (percutané dans 70% des cas ,externe dans 30% des cas) avec mise en place d'une CPRE chez 24% des cas.
- Le recul médian était de 38 mois.

7– Réponse au traitement et tolérance:

– Pour les tumeurs localisées : un seul malade a présenté une rechute métastatique à distance mis sous chimiothérapie palliative. Le reste des malades sont toujours sous surveillance

– Parmi les malades qui ont reçu une chimiothérapie palliative ,65% ont gardé une stabilité après 3 cycles et 30% ont progressé au cours de la même période du traitement.

– Le taux de réponse objective était de 10%.

– Le traitement était relativement bien toléré. Les toxicités observées étaient de grade 1 ou 2 dans 65% et de grade 3 ou 4 dose-limitantes dans 10% des cas. Elles étaient d'ordre Hématologique à type de neutropénie dans 20% des cas, anémie dans 10 % des cas et thrombopénie dans 8 % des cas ,digestive type vomissement dans 38% de cas ,et neurologique : neuropathie périphérique dans 15% des cas.

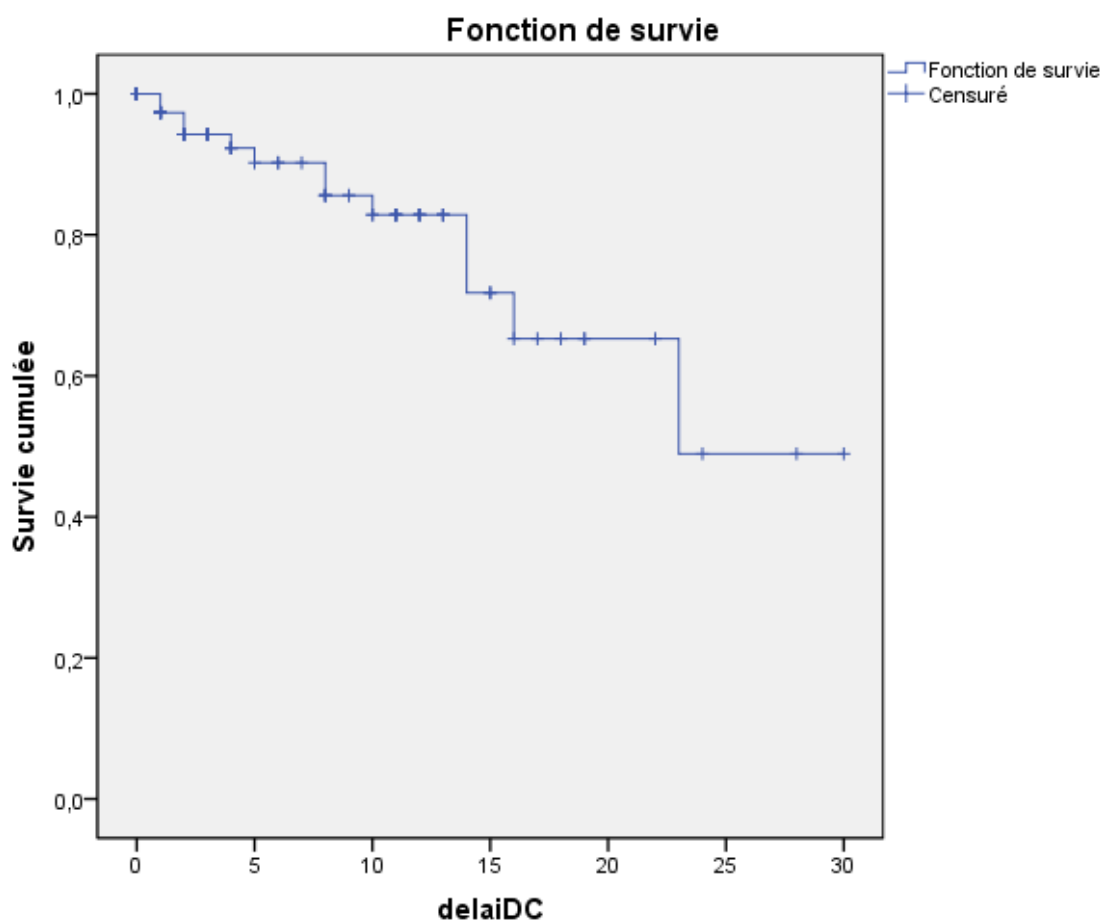
8- Survies :

14 cas de décès ont été observés après une chimiothérapie de 1^{ère} ligne.

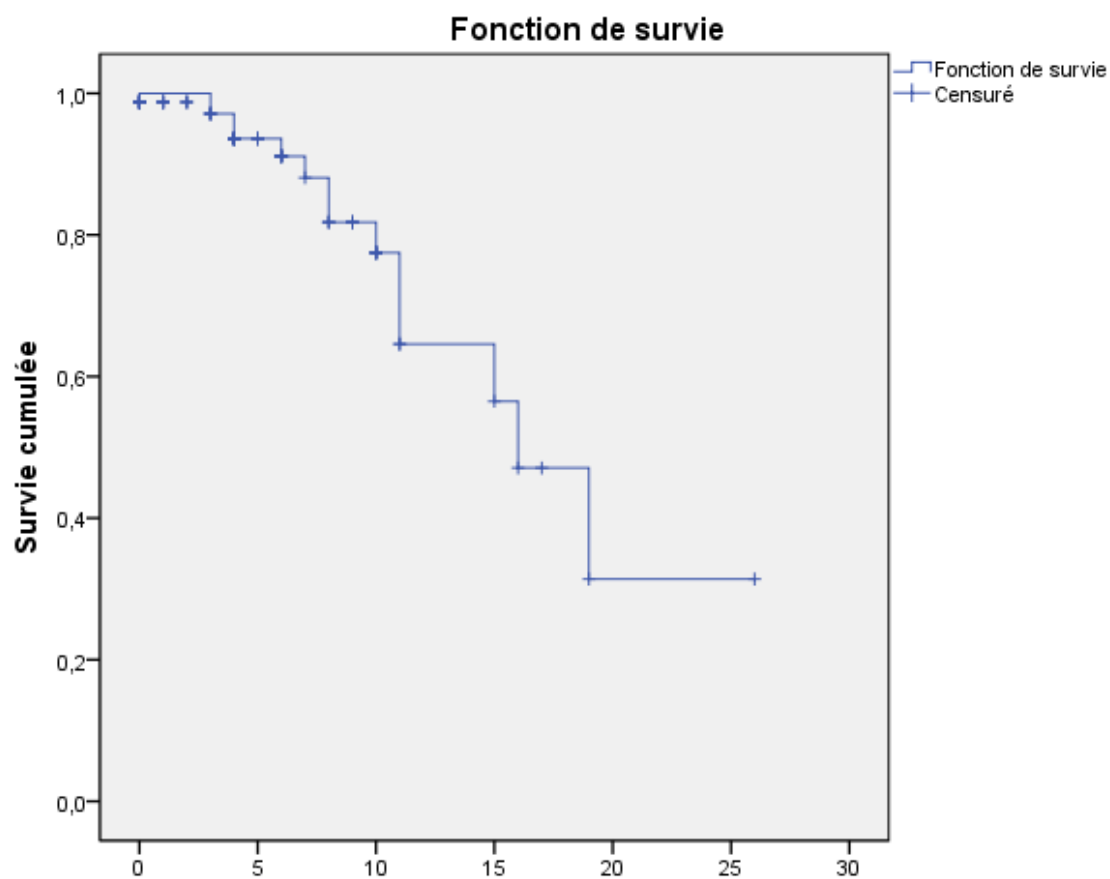
La médiane de survie globale tout stade confondus était de 20 mois (Graphique 8a).

Et pour les tumeurs métastatiques :

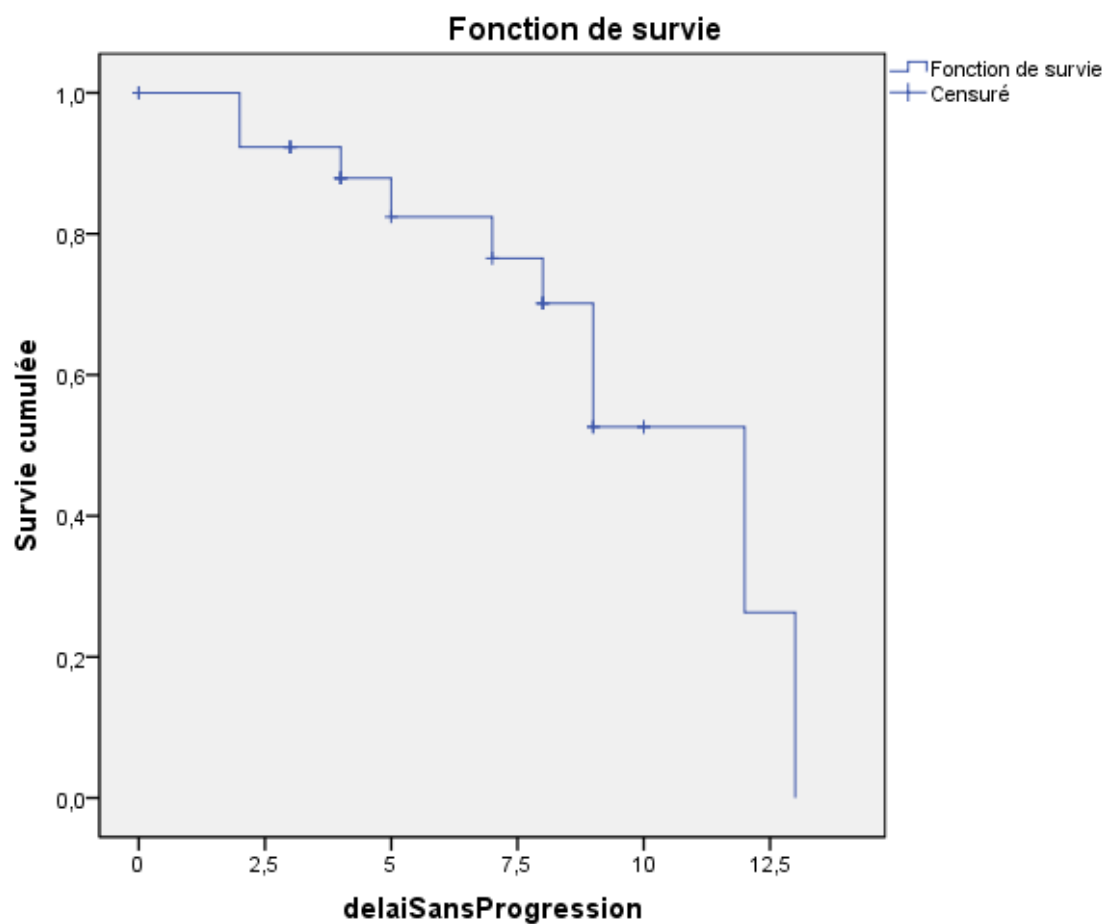
Les médianes de survie globale et survie sans progression étaient de 12 mois (Graphique 8b) et de 7 mois (Graphique 8c) respectivement.



Graphique 8 a : Courbe illustrant la survie globale tout stades confondus.



Graphique 8b : courbe illustrant la survie globale pour les malades métastatiques.



Graphique 8c : Graphique illustrant la survie sans progression de la maladie.

DISCUSSION

1. Epidémiologie et facteurs de risque

A- Epidémiologie :

-Dans le monde :

L'incidence du cancer de la vésicule biliaire (GBC) en Europe occidentale et aux Etats-Unis est faible (1.6–2.0/100 000) ; Cependant, c'est un problème de santé important au Chili, l'Inde et l'Europe centrale et orientale. Dans la région de Valdivia Chili, l'incidence du GBC atteint 24,3 / 100 000 chez les femmes (et 8,6/100 000 chez les hommes) [2] .

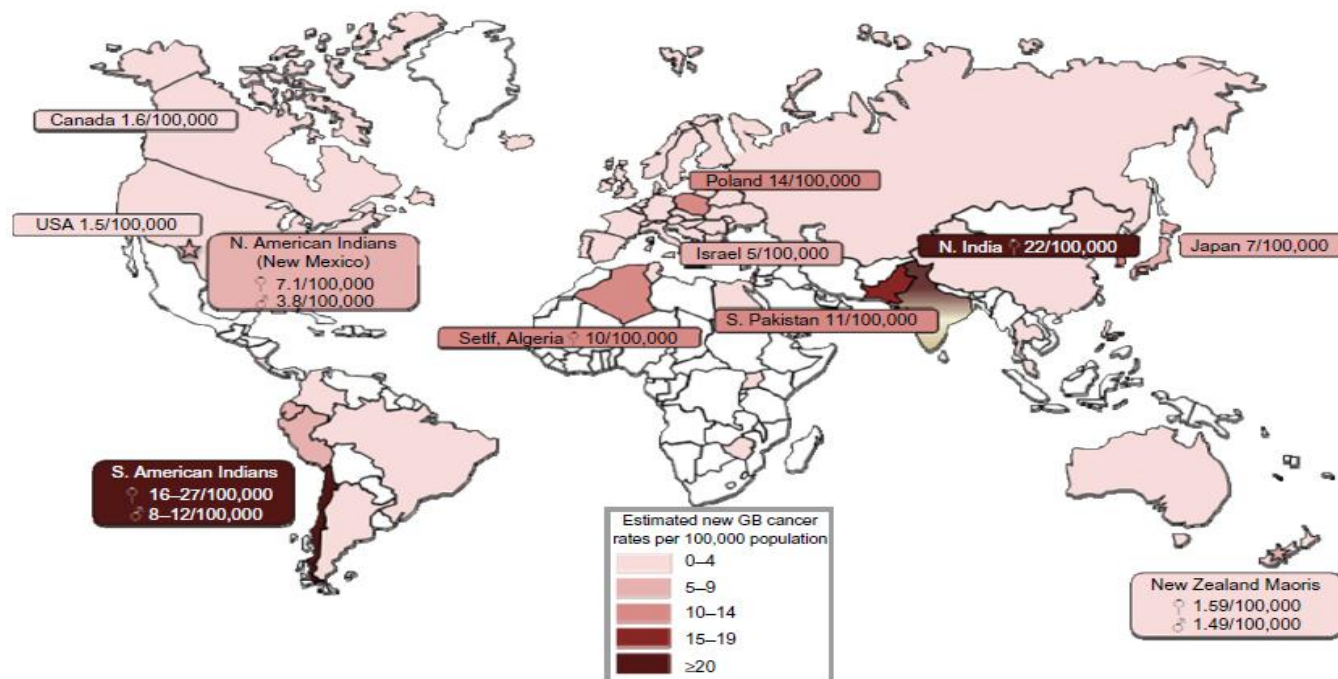


Figure 1 Gallbladder cancer incidence in the world.

Note: Gallbladder cancer incidence rates are highest among certain ethnicities, particularly South American Indians and East Indian (northern India) females. Statistics derived from Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX.10 This figure is adapted with permission from Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172–187.¹⁹

Abbreviations: GB, gallbladder; N, North; S, South.

Figure 1 : incidence du cancer de la vésicule biliaire dans le monde [3]

L'incidence des cancers de la VB augmente avec l'âge dans les deux sexes. Elle atteint un maximum à la 6ème et 7ème décennie. L'âge moyen est compris entre 55 ans et 68 ans avec une prédominance féminine [4] .

Dans notre série, nous avons retrouvés des valeurs similaire de ceux observés dans la littérature avec un âge moyen de découverte de 63 ,7 ans et un sexe ratio de 0,13 .

–Au Maroc :

Au Maroc, il est difficile d'apprécier l'incidence exacte du cancer de la VB en absence d'un registre épidémiologique national.

Selon l'analyse online de GLOBOCAN 2012, l'estimation de l'incidence du cancer de la VB au Maroc en 2015 était estimé à 2%, Figure 2 :[5]

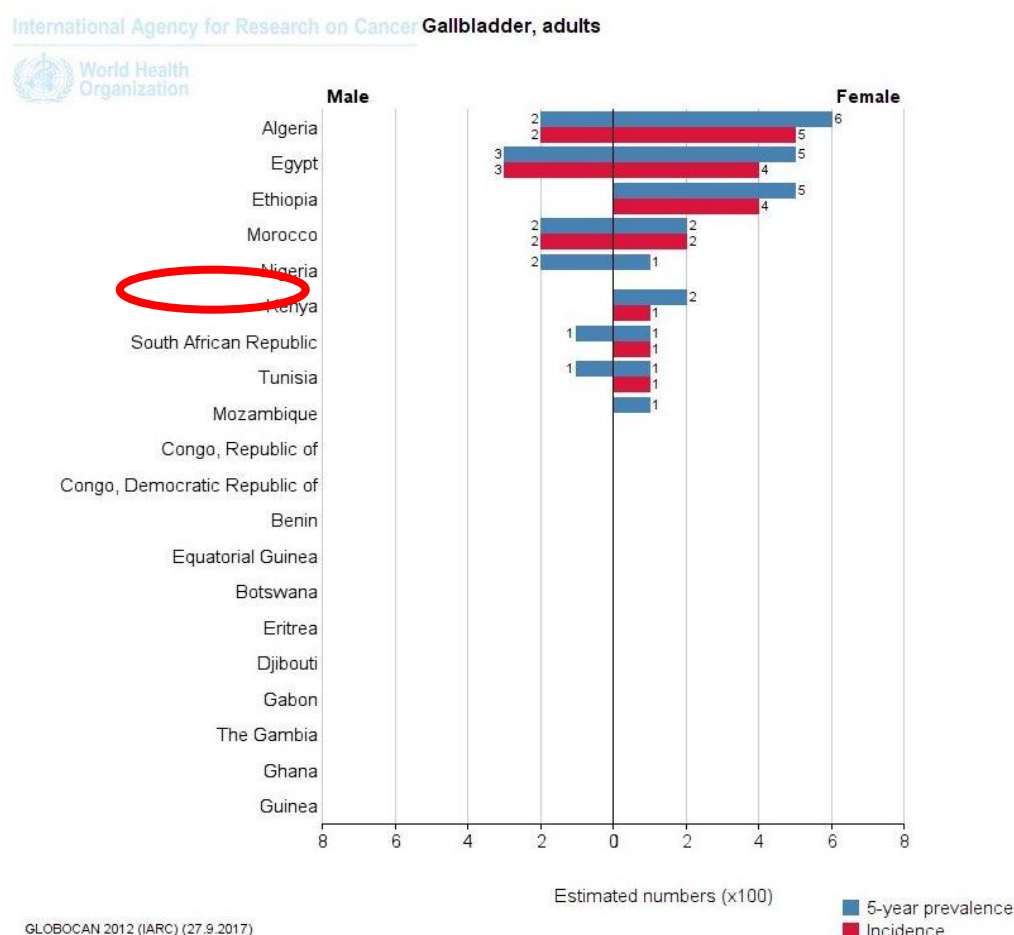


Figure 2 : Estimation de l'incidence du cancer de la vésicule biliaire au Maroc en 2015, GLOBOCAN 2012, [5] .

Selon le registre de Rabat publié en 2006, le cancer de la vésicule biliaire représente 1,6% de l'ensemble des cancers.[6]

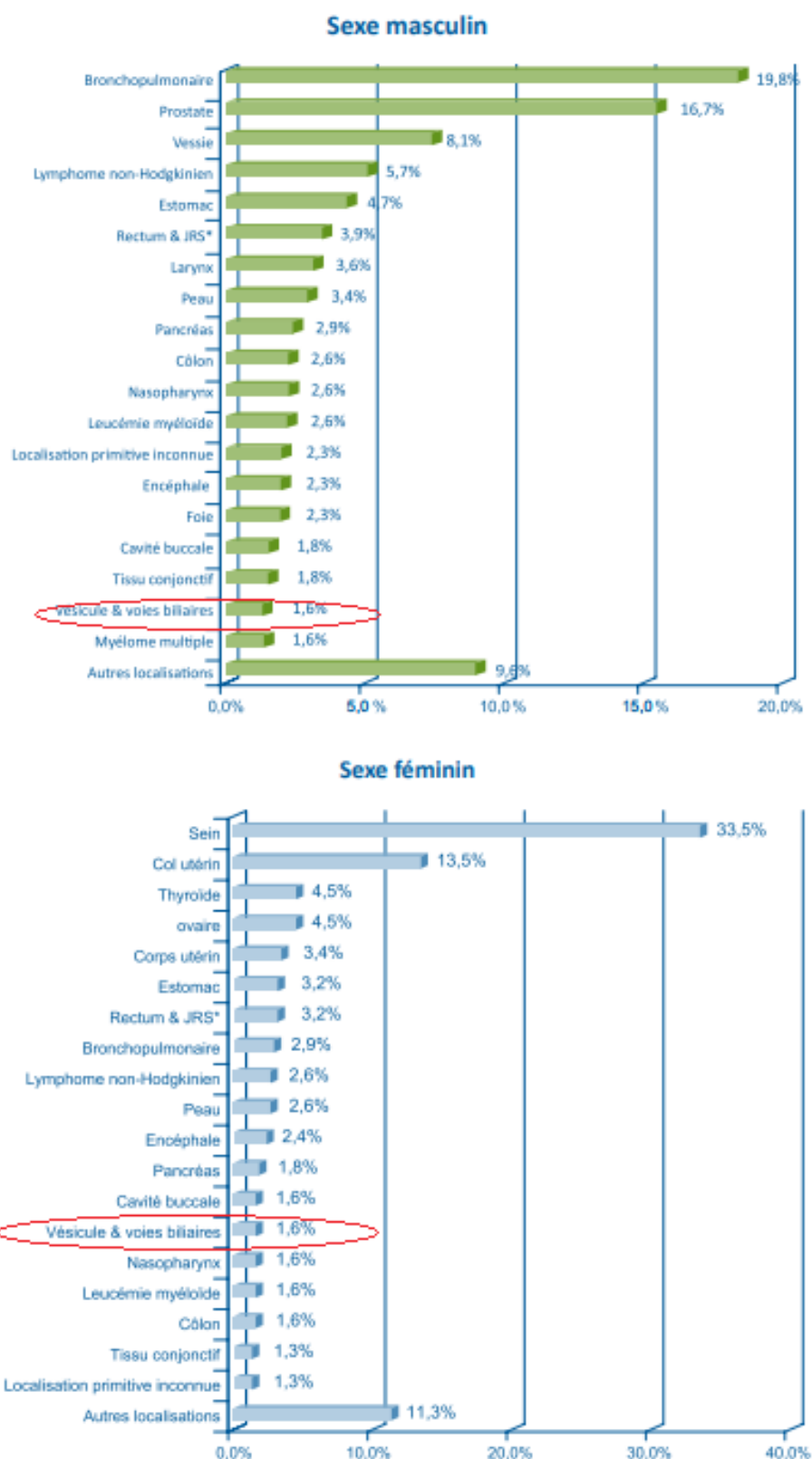


Figure 2' : Distribution (%) des cancers selon la localisation et le sexe (RECRAB, 2005).

D'après le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) L'incidence des cancers de VB enregistrée entre 2005 et 2007, était de 1,2%. Cette tumeur atteint surtout les femmes âgées de plus de 60 ans [7]

Selon le registre des cancers de 2009 du service d'oncologie médicale de CHU Hassan II de FES, le cancer de la vésicule biliaire était regroupé avec les autres types des cancers des voies biliaires, et il a représenté 2%. Figure 3 [8]



NOUVEAUX PATIENTS 2009

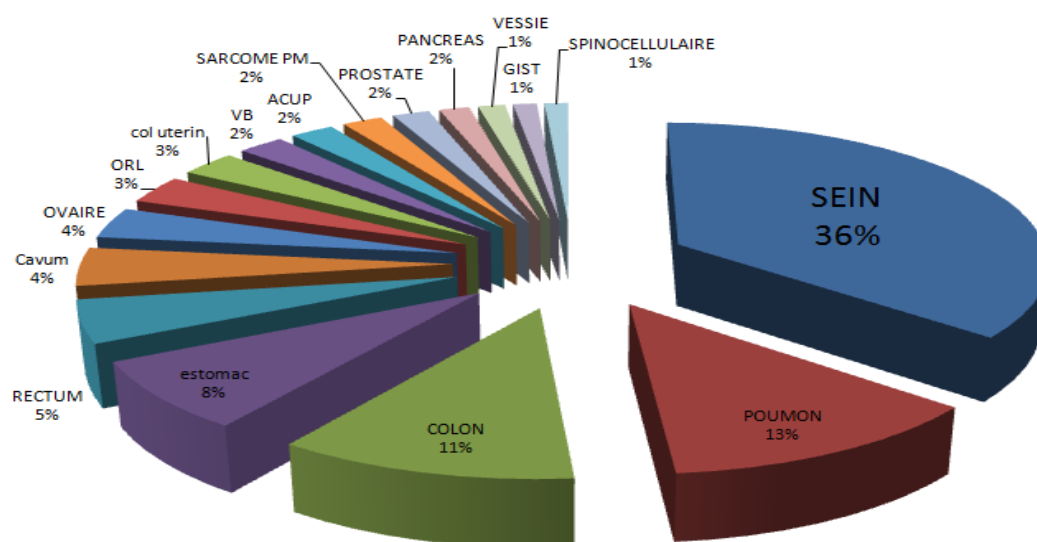


Figure 3 : % des cancers biliaires dans le registre des cancers du service d'oncologie médicale CHU Hassan II de FES en 2009.

Dans notre étude, nous avons colligé 100 patients atteints de cancer de la vésicule biliaires, Depuis Octobre 2010 jusqu'au Novembre 2017. Ainsi, on a remarqué que depuis 2016, la fréquence du cancer de la vésicule biliaire était augmentée plus de 35% (40 nouveau cas enregistré entre 2016 et 2017 par rapport à 60 cas enregistré depuis 2010 et 2015).

B– Facteurs de risque

a) La lithiase biliaire :

Le risque de développer un cancer vésiculaire est multiplié par 2,8 à 4,4 chez les sujets porteurs de calculs vésiculaires par rapport aux autres . [9]

12 à 27% des cancers de la vésicule biliaire sont diagnostiqués de façon fortuite sur pièce de cholécystectomie pour lithiase [10].

Dans notre série, la lithiase a été retrouvée chez 25% des patients, ce chiffre rejoint la plupart des autres séries de la littérature. [9]

Les autres facteurs de risque n'ont pas été traités dans notre étude en absence de renseignements cliniques et paracliniques suffisants. Ils sont essentiellement représentés par :

b–La Cholangite sclérosante primitive (CSP)

Il s'agit d'une maladie chronique cholestatique du foie, de cause inconnue, probablement d'origine immunitaire [14]. 50 à 80% des CSP sont associées à une rectocolite hémorragique, inversement sur 100 malades ayant une rectocolite hémorragique environ 5 ont une CSP [11 ,12].

c–Les infections :

– Les infections chroniques de la bile par des parasites ou des bactéries comme salmonella typhi ou paratyphi et l'hélicobacter bilis ou pylori .[13,9,14,15]

d– Les maladies biliaires congénitales :

Les anomalies congénitales de l'arbre biliaire associées au syndrome de Caroli, la fibrose hépatique congénitale et les kystes du cholédoque, portent un risque de changement malin allant jusqu'à 15%, et ce après la deuxième décennie, à un âge moyen de 34 ans [17]

e- Autres facteurs de risque : [18,19,20,21]

- Le sexe féminin ;
- L'obésité ;
- L'âge > 65 ans;
- Les lésions polypôides;
- L'ethnie : Asiatique ou afro-américaine;
- Un taux élevé de phosphatase alcaline ;
- La situation familiale ;
- Les prédispositions familiales et génétiques avec un risque plus de 15% chez les descendant des patients ayant eu un cancer de la vésicule biliaire.

Les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs de risque des cancers des voies biliaires sont encore mal déterminés dans notre contexte. Ils nécessitent des enquêtes plus approfondies afin de définir les populations à risque, et d'établir une démarche pour un diagnostic plus précoce.

2. Présentation clinique et paraclinique :

2.A.Présentation clinique

2-1 .Délai de consultation :

Le cancer de la vésicule biliaire est diagnostiqué à un stade tardif dans la grande majorité des cas [9]. Dans notre série ,le délai moyen était de 12 mois et des extrêmes allant de 5 mois à 2ans.

2-2. Signes fonctionnels :

La symptomatologie clinique est souvent vague et peu spécifique. Les signes évocateurs sont plus tardifs.

- Les douleurs de l'hypochondre droit et / ou épigastre :

Permanent, à irradiations dorsales et non calmées par les antalgiques pallier I :84% des cas dans notre série.

- Un ictère :d'apparition insidieuse ,présenté chez 28% des cas dans notre série,
- Des nausées et les vomissements : retrouvé dans 35% des cas dans notre série,
- Les signes généraux dominés par l'amaigrissement avec une altération de l'état général : trouvé dans 46% des cas dans notre série.

2-3.Examen clinique

- Hépatomégalie : trouvé dans 15 % des cas dans notre série,
- Une masse de l'hypochondre droit, trouvé dans 20% des cas,
- Distension abdominale avec Ascite, retrouvé dans notre série dans 36% des cas.

2.B.Etude paraclinique

2-1. Biologie :

Les examens biologiques ne sont pas spécifiques au cancer de la vésicule biliaire, elles contribuent surtout au bilan de retentissement et au bilan pré thérapeutique.

On peut trouver :

- Un bilan hépatique perturbé : syndrome de cholestase ou/et syndrome de cytolyse.
- Une anomalie des marqueurs tumoraux .Cependant ,aucun marqueur n'est spécifique du cancer de la vésicule biliaire.

–L'ACE et CA19-9 sont des marqueurs souvent positifs en présence de cancers du tube digestif. Un taux élevé de ces deux marqueurs doit soulever des soupçons de malignité. Ils ont surtout un intérêt dans le suivi des cancers de la vésicule biliaire.
[22]

*ACE : Une concentration $>4\mu\text{g/l}$ a une sensibilité de 50% et une spécificité de 93%.

* CA 19 – 9 : une concentration $> 20 \text{ U/ml}$ a une sensibilité de 79,4% et une spécificité de 79,2%.

AFP : peut-être élevée mais ne présente aucune spécificité pour les CVB.

- Autres : Troubles de coagulation, insuffisance rénale ,syndrome inflammatoire.

[23]

Dans notre étude, le bilan hépatique était perturbé chez 25% des patients, tandis que les marqueurs tumoraux étaient élevés dans presque 95% des cas.

2-2. Imagerie :

Elle est essentielle au diagnostic positif, au bilan d'extension et à la planification du traitement ainsi que la surveillance. Elle doit déterminer l'envahissement hépatique, l'extension aux structures vasculaires et l'extension ganglionnaire et à distance.

✓ Echographie abdominale :

C'est l'examen de première intention dans le diagnostic des pathologies de la vésicule biliaire. Elle permet de diagnostiquer 80% des cancers vésiculaires. [24]

Dans notre étude, l'échographie a été réalisée chez 90%.

✓ Tomodensitométrie (TDM) :

Elle reste l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional, ganglionnaire et à distance. [25]

✓ Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Technique de plus en plus utilisée dans le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. Il apparaît en hypo-signal en T1 et hyper-signal en T2 par rapport au signal hépatique. Elle semble intéressante, notamment pour la détection des atteintes de la VBP et des envahissements vasculaires lorsqu'elle est associée à une bili-IRM et à une angio-IRM [26].

✓ Echo endoscopie

Elle a un intérêt dans le diagnostic et l'évaluation de l'extension de la tumeur en profondeur dans la paroi vésiculaire, dans le parenchyme hépatique et les voies biliaires surtout dans les formes peu évoluées. Elle permet ainsi de différencier entre un cancer précoce et avancé. Sa réalisation peut être discutée dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer vésiculaire [27].

✓ Tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-FDG :

Sa sensibilité et sa spécificité sont d'environ 80-90% respectivement pour le diagnostic de cancer vésiculaire .

Elle peut être utile avant une chirurgie complexe à visée curative mais ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique [29,30]

✓ **Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (CPRE)**

Sa place actuellement est limitée surtout pour la pose d'une prothèse biliaire palliative à l'ictère .

✓ **3.6 Quel bilan d'extension organiser quand le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire est affirmé ?**

L'examen clinique et le scanner représentent les pyramides du bilan d'extension de la tumeur de la vésicule biliaire.

Selon les recommandations international (ESMO,NCCN), le bilan d'extension à distance comprend un examen clinique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien ,un bilan hépatique ainsi que les marqueurs tumoraux. Figure 4

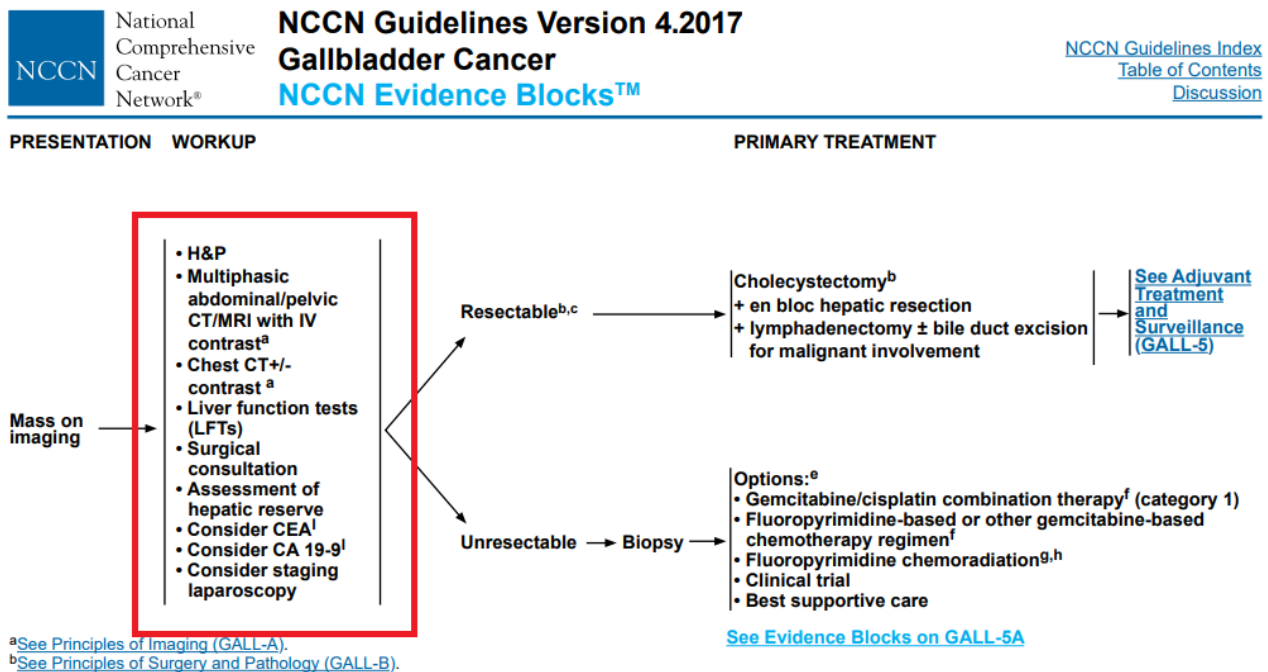


Figure 4 : recommandation du diagnostic du cancer de la vésicule biliaire du NCCN2017 [16]

Dans notre série ; le scanner thoraco-abdomino-pelvienne a été effectué dans 100% des cas.

3. Anatomopathologie et biologie moléculaire:

3-A : Histoire naturelle

Quoique l'inflammation chronique de la muqueuse soit la condition le plus souvent mise en cause, l'histoire naturelle du CVB n'est pas très bien élucidée. [31]

Cette inflammation-agression chronique de la paroi interne de la vésicule biliaire est à l'origine de lésions métaplasiques, souvent de type intestinal, puis dysplasiques.

L'estimation de la durée du passage dysplasie – CIS – cancer invasif a été prédite à partir de l'âge où le diagnostic de ces lésions a été fait.

L'âge moyen des patients présentant une dysplasie est de 51,9 ans, celui d'un CIS est de 56,8 ans et d'un carcinome infiltrant est de 62,9 ans ce qui suggère que l'évolution des dysplasies vers les carcinomes invasifs se fait pendant 10 à 15 ans [32,33]. La susceptibilité génétique a été fortement évoquée pour expliquer la dégénérescence maligne chez certaines populations à risque [34,35]

De nombreuses modifications génétiques interviennent dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire. Elles impliquent l'activation de certains gènes oncogènes et/ou l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs. Figure 5

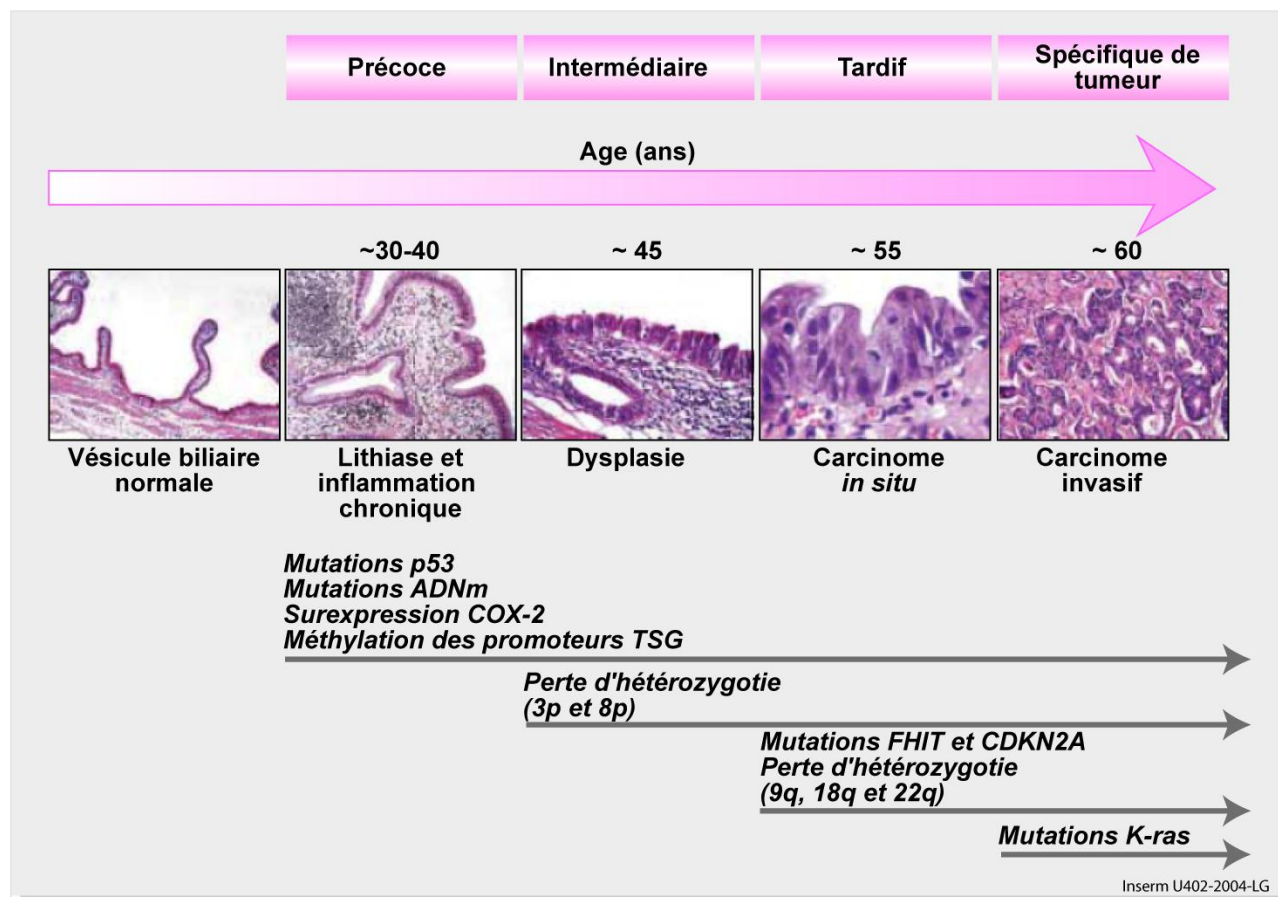


Figure 5 : Histoire naturelle du cancer de la vésicule biliaire.[1]

3– B–Histologie

3–B–1. Macroscopie[36]

Le cancer de la vésicule biliaire peut prendre divers aspects, quant au siège : 60% des cancers vésiculaires se trouvent au niveau du fond vésiculaire, 30% dans le corps et 10% seulement au niveau du collet.

3–B–2. Microscopie [37]:

A– Les Carcinomes (98%)

- Adénocarcinome

C'est le type histologique le plus fréquent de l'ordre de 80 à 95% [37]. On retrouve les adénocarcinomes papillaires (les plus fréquents), tubulaires, mucineux, de type intestinales, de type gastrique, à cellules claires, à cellules indépendantes ou à cellules squameuses.

- Carcinome épidermoïde : Ce sont des carcinomes métaplasiques dont la fréquence varie entre 5 à 10% des cas [38]
- Carcinome adénosquameux : est une tumeur à double composante maligne, glandulaire et épidermoïde.
- Carcinome indifférencié : Elle se caractérise par l'absence de toute différenciation particulière en dehors du caractère épithélial.

Les résultats de notre étude histologique sont en accord avec ceux de la littérature. 88% des cas décrits dans notre série étaient des adénocarcinomes.

B– Les Tumeurs non épithéliales

- Sarcomes
- Lymphomes

Un compte-rendu anatomopathologique standardisé doit contenir les éléments suivant : lésions (pré)néoplasiques associées (carcinome in situ, cholangite sclérosante primitive), type tumoral, grade, stade, marges (R0, R1, R2), envahissement lymphatique, vasculaire, péri-nerveux, ganglionnaire, viscéral de contiguïté et métastatique.

C-Biologie moléculaire :

Les altérations les plus étudiées intéressent les délétions chromosomiques ou les pertes d'hétérozygotie (LOH : loss of heterozygosity) du TP53, les mutations/altérations de l'expression du gène K-ras et du CDKN2 [40 ,41] :

1- Gène K-ras :

Les mutations du gène k-ras sont retrouvées dans 0-73% des cas selon les études [42 ,43]

La fréquence des mutations du gène K-ras dans les CVB est plus élevée chez les sujets porteurs d'une anomalie de la jonction bilio-pancréatique. Sa prévalence est de 50 à 83% des cas [42 ,44]

D'après une étude génétique sur les cancers et les lésions précancéreuses de la vésicule biliaire, les mutations du gène K-ras ont été retrouvées dans 50% des cancers associés à une anomalie de la jonction bilio-pancréatique et seulement 6% des cas sans cette anomalie.

2- Gène TP53 :

Gardien du génome, le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p). Il code pour la protéine p53 qui règle de façon négative le cycle cellulaire et de façon positive l'apoptose empêchant ainsi la prolifération des cellules porteuses de dommage et de remaniement génétique susceptible d'induire un cancer.

3- Gène CDKN2 :

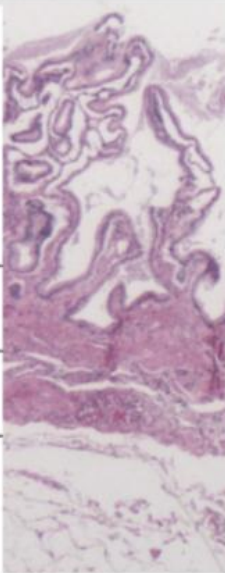
Le CDKN2 connu également sous le nom de INK4α ou MTS1 est un gène suppresseur de tumeur. Il se localise sur le chromosome 9 en p21-22 et code pour des inhibiteurs de l'activité kinase CDK4-cycline D comprenant les protéines p15, p16 et p18.

L'inactivation du gène p16/INK4α (par délétion ou mutation) est fréquemment incriminée dans la carcinogenèse de multiples cancers notamment celui de la vésicule biliaire.

4. Classification TNM: (Annexe A)

La classification du Cancer de la vésicule biliaire est basée sur l'infiltration tumorale des couches histologiques de la vésicule biliaire [39].Figure 6

Primary tumor (T)	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invades the lamina propria or muscle layer
T1a	Tumor invades the lamina propria
T1b	Tumor invades the muscle layer
T2	Tumor invades perimuscular connective tissue; no extension beyond the serosa or into the liver
T3	Tumor perforates the serosa (visceral peritoneum) and/or directly invades the liver and/or one other adjacent organ or structure, such as the stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, or extrahepatic bile ducts
T4	Tumor invades the main portal vein or hepatic artery or invades two or more extrahepatic organs or structures
Regional lymph nodes (N)	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
Distant metastasis (M)	
Mx	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage grouping	
Stage 0	Tis N0 M0
Stage IA	T1 N0 M0
Stage IB	T2 N0 M0
Stage IIA	T3 N0 M0
Stage IIB	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N1 M0
Stage III	T4 Any N M0
Stage IV	Any T Any N M1



A vertical histological section of a tumor, likely colorectal, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows the progression of tumor invasion from the mucosa through the lamina propria (T1a), the muscularis propria (T1b), and into the perimuscular connective tissue (T2). The tumor cells are visible as dark purple clusters and nests, while the surrounding stroma and muscle layers are pink. The invasion is clearly visible as the tumor breaks through the normal tissue boundaries.

T1a - Lamina Propria

T1b - Muscularis propria

T2 - Perimuscular connective tissue, not beyond serosa

T3 - Perforates serosa and/or liver and/or one other adjacent organ

T4 - Tumor invades portal vein/hepatic artery or other extrahepatic structures

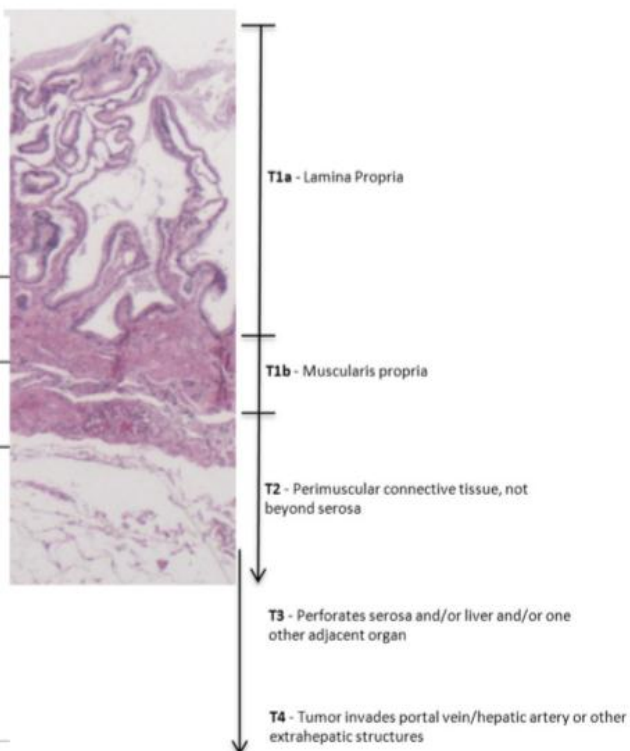


Figure 3 Gallbladder cancer staging and histology.

Notes: Histology courtesy of Dr S Urbanski, Department of Pathology, University of Calgary. Tumor invasion (T) largely drives the staging criteria for gallbladder cancer. Regional lymph nodes (N) and distant metastasis (M) further advance staging and worsen the overall prognosis.

Figure 6 :histologie et classification du cancer de la vésicule biliaire[39]

Dans notre série, 79% des malades ont été d'emblée métastatique .

5. Prise en charge thérapeutique

❖ But :

Type de description : Adénocarcinome de la vésicule biliaire

Le but de la prise en charge thérapeutique diffère selon le stade de la maladie :

*Les stades opérables : on vise un traitement curatif tout en diminuant la morbi-mortalité thérapeutique.

*Les stades non opérables et /ou métastatiques : on vise à traiter les symptômes et améliorer la qualité de vie ainsi que la survie.

❖ Moyens :

A-Chirurgie :

La chirurgie reste le seul traitement potentiellement curatif pour le cancer de la vésicule biliaire.

La résection chirurgicale avec des marges R0, qui seule permet une survie prolongée, doit toujours être discutée.

Pour les stades localisés notamment les cancers Tis et T1a [46] ,le taux d'envahissement ganglionnaire est nul (Tis) à faible (2-5%) (T1a). La survie à 5 ans après cholécystectomie seule est de 85 à 100%

Pour les tumeurs T1b et T2,le taux d'envahissement ganglionnaire est de 15-20% (T1b) à 20-60% (T2) [47, 48].

La survie est meilleure et le taux de récurrence tumorale plus faible chez les patients ayant eu une résection secondaire(la bisegmentectomie IVb-V avec curage ganglionnaire) précoce [47].

Pour les tumeurs localement avancées > T2, l'étendue de la résection hépatique reste controversée.

-Le curage ganglionnaire doit être large. [49]

Dans notre série, 60% des malades ont bénéficié d'une chirurgie (cholécystectomie seule), complétée par une bisegmentectomie IVb-V avec un curage ganglionnaire chez 13% des cas.

Dans les situations métastatiques, les résections palliatives sur le plan macroscopique (R2) n'ont pas d'intérêt, la survie étant comparable à celle après traitement palliatif endoscopique.

Les dérivations (et les intubations transtumorales) biliaires chirurgicales n'ont pas été démontrées supérieures au drainage prothétique en termes de qualité de vie ou de durée de survie.

Toutefois, le drainage biliaire chirurgical permet généralement une palliation prolongée à la totalité de la survie des patients.[45]

Dans notre série, aucun de nos malades n'a bénéficié d'une chirurgie palliative.

B- Radiothérapie

Le mode d'extension et le taux de récurrence locorégionale élevé dans le carcinome vésiculaire fait de la radiothérapie peropératoire et postopératoire une option thérapeutique rationnelle et attractive.

Cependant, les apports de la radiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire sont décevants, les résultats sont contradictoires et la plupart des séries ont un petit nombre de patients [50].

Comme traitement adjuvant, elle a montré certains avantages en survie surtout pour les T3 et ou N+.[51, 52, 53]

Dans une large étude rétrospective, qui a inclus 5011 patients présentant un cancer de la vésicule biliaire, l'étude a comparé les survies des malades qui ont bénéficié d'une chirurgie seule, avec ceux qui ont eu une radiothérapie postopératoire.

La radiothérapie après la chirurgie curative a permis d'améliorer la survie à 1 an ($p < 0,001$) mais non à 5 ans ($p = 0,50$). [54]

Malheureusement, les données recommandant l'utilisation de la radiothérapie ou la radio chimiothérapie concomitante en situation adjuvantes ou néoadjuvantes, sont largement basées sur des essais de phase I ou II.

Comme traitement palliatif, la radiothérapie externe peut être utilisée dans le but de soulager les symptômes. [55]

Dans notre série, aucun malade n'a reçu une radiothérapie à visée curative ou palliative.

C– Chimiothérapie

i. Chimiothérapie palliative :

Vue la fréquence relativement rare du cancer de la vésicule biliaire, la plupart des essais cliniques ont inclus le cancer de la vésicule biliaire comme un sous-groupe des cancers des voies biliaires. Ainsi, l'analyse des sous-groupes, a permis de tirer des conclusions pour le bénéfice de la chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire.

IL y a plus de 20 ans, un groupe scandinave a publié un essai randomisé de chimiothérapie (5-fluorouracil, acide folinique $\pm$ étoposide) versus les soins de support chez 93 patients atteints d'un cancer métastatique des voies biliaires et du pancréas. L'étude a remis en question l'attitude pessimiste adoptée par certains cliniciens [56]

Dans cette étude, il y avait une amélioration de la survie et de la qualité de vie (QOL) dans le groupe traité. Cependant, le sous-groupe de patients atteints d'un cancer des voies biliaires était trop petit (37 patients) pour conclure une différence significative de la survie globale (6 mois contre 2,5 mois). Cependant, le groupe traité avait une amélioration significative pour la QDV (33% contre 5%, $p < 0,001$).

Jusqu'à présent, et depuis 1985, plus de 120 essais ont évalué le bénéfice de la chimiothérapie pour le cancer des voies biliaires à un stade avancé ou métastatique, avec presque 3 000 patients.

La plupart de ces essais ont été de petits effectifs non randomisés de phase II, qui ont été regroupées dans une méta analyse publiée en 2007. [57]

Cette analyse a démontré une corrélation et un bénéfice significatif du taux de réponse, et du taux de contrôle de la maladie par une bithérapie par rapport à une monothérapie avec tendance à un bénéfice en survie globale.

Les figures 7 et 8 résument les résultats de quelques études évaluant une monochimiothérapie [58,59,60,61,62,63] et une polychimiothérapie [64,65,66,67,68,69] respectivement dans les cancers biliaires.

Selection of phase II studies of monochemotherapy in advanced biliary tract cancer.

	Location	n	Response rate (%)	Progression free survival (months)	Overall survival (months)
5-Fluorouracil/folinic acid					
Chen et al. 1998 ⁷	Cholangiocarcinoma	13	33	4	7
	Gallbladder	6			
Choi et al. 2000 ⁸	Biliary tract	28	32	NR	6
Gemcitabine					
Kubicka et al. 2001 ⁹	Cholangiocarcinoma	23	30	NR	NR
	HCC	20	5	NR	NR
Gallardo et al. 2001 ¹⁰	Gallbladder	26	35	NR	7.5
Park et al. 2005 ¹¹	Cholangiocarcinoma	15	26.1	8.1	13.1
	Gallbladder	8			
S1 (oral fluoropyrimidine derivative)					
Ueno et al. 2004 ¹²	Gallbladder	16	21.1	3.7	8.3
	Cholangiocarcinoma	3			

Figure 7 : études phase II évaluant la place de la monochimiothérapie dans les cancers des voies biliaires y compris le cancer de la vésicule biliaire.

Phase II studies of combination chemotherapy in advanced biliary tract cancer.

	Location	n	Response rates (%)	Progression free survival (months)	Overall survival (months)
Gemcitabine+oxaliplatin					
André et al. 2004 ¹³	Gallbladder	11	30		
	Intrahepatic CC	16	21	5.7	15.4
	Extrahepatic CC	4	25		
Gemcitabine+cisplatin					
Kim et al. 2006 ¹⁴	Gallbladder	10	34.5	3	11
	Non-gallbladder CC	19			
Gemcitabine+capecitabine					
Riechelmann et al. 2007 ¹⁵	Gallbladder	27	29	6.2	12.7
	Non-gallbladder CC	48			
Capecitabine+oxaliplatin					
Nehls et al. 2008 ¹⁶	Gallbladder	27	25	4.7	8.0
	Intrahepatic CC	18	0	2.2	5.2
	Extrahepatic CC	20	30	11.3	16.6
5FU/folinic acid+cisplatin					
Taieb et al. 2002 ¹⁷	Gallbladder	10	34	6.5	9.5
	Cholangiocarcinoma	19			
S1+cisplatin					
Kim et al. 2008 ¹⁸	Gallbladder	16	30	4.8	8.7
	Non-gallbladder CC	35			

Activer Windows

Accédez aux paramètres pour a

Figure 8 : Etudes phases II évaluant l'intérêt d'une poly chimiothérapie dans les cancers des voies biliaires y compris la vésicule biliaire .

Pour les études phases III, ils existent un nombre limités, dont L'essai ABC-02 ,est la seule étude qui a inclus plus de 400 patients ,présentant un cancer des voies biliaires métastatique, dont 149 avaient un cancer de la vésicule biliaire .L'objectif principal de l'étude était la survie globale.Cette étude a montré une supériorité de la bithérapie [30]en comparant une chimiothérapie à base de Gemcitabine –cisplatine par rapport à la Gemcitabine seule et cela ,après un suivi médian de 8,2 mois, avec un bénéfice en termes de survie globale (SG), critère de jugement principal (11,7 versus 8,3 mois) et de survie sans progression (SSP) (8,4 versus 6,5 mois), avec une toxicité grade 3–4 comparable (environ 65% dans les 2 bras)[70].

Cet essai a pu montrer un bénéfice statistiquement significatif en survie, avec une toxicité gérable, érigeant cette association comme un nouveau standard en première ligne dans les tumeurs des voies biliaires métastatiques.

Un autre essai de phase III randomisé monocentrique indien de Sharma et al, a montré un bénéfice en survie globale d'une bithérapie par Gemcitabine et Oxaliplatine (schéma GEMOX) par rapport aux soins de support exclusifs, et par rapport à une chimiothérapie par 5FU et acide Folinique [71]

Le S-1 était évalué en association à la gémcitabine dans une étude Japonaise JCOG0805, phase II, cette étude a inclus 101 malades présentant des cancers des voies biliaires ,la médiane de survie était de 12,5 mois et 9 mois respectivement , avec une toxicité plus marquée au bras d'association.[72]

Sur la base d'une méta analyse comportant 104 essais de chimiothérapie de première ligne [73], une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine pourrait être proposée en deuxième ligne.

Le S-1 était évalué dans une étude phase II, chez des malades présentant un cancer des voies biliaires , et qui ont progressé après la 1ère ligne à base de

gemcitabine. Le taux de réponse estimé à 22,7%, avec une médiane de survie globale et SSP à 13,5 mois et 5,4 mois respectivement [74]

Dans notre série, 80% des malades ont reçu une chimiothérapie palliative, avec 35% des cas ont reçu le protocole cisplatine gemcitabine, 25% GEMOX, et 32% ont reçu une monothérapie à base de gemcitabine.

– La chimiothérapie de 2ème ligne était administrée dans notre série chez 15 % des cas.

ii. Chimiothérapie Adjuvante(néo)

La place de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer de la vésicule biliaire reste un sujet de débat ; récemment, une étude phase III, randomisée, PRODIGE 12, présentée à l'ASCO GI 2017, a étudié la survie sans rechute de cancers des voies biliaires après chimiothérapie adjuvante par GEMOX s'est avérée négative (survie sans rechute 30.4 versus 22 mois, HR : 0.83, $p = 0.31$). [75]

A l'ASCO 2017, l'étude BILCAP, qui est un essai clinique randomisé de Phase III, a étudié l'effet de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante par capécitabine chez des patients opérés en résection radicale et macroscopiquement complète des tumeurs des voies biliaires y compris la vésicule biliaire, Ils étaient ensuite randomisés pour recevoir de la capécitabine ($1250 \text{ mg/m}^2 \text{ J1-J14 J1=J21}$ durant 8 cycles) ou être uniquement surveillés, sans prise de placebo. L'objectif principal était la survie globale en intention de traiter (ITT). La survie globale médiane était de 51 mois (35 ; 59) pour les patients sous capécitabine versus 36 mois (30 ; 45) dans le groupe observation seule, soit un HR 0.80 (0.63 ; 1.04) $p = 0.097$. L'analyse en ITT ajustée sur les critères pronostics (Stade N, Grade de la maladie, genre) était pour sa part tout à fait positive (HR 0.70, IC 95% 0.55–0.91, $p=0.007$) [76]

Pour le traitement néo-adjuvant, il est fréquemment impossible de l'administrer, du fait de l'ictère et de l'altération de l'état général.

Une étude rétrospective comportant 38 malades indiennes ayant reçu une chimio néo adjuvante à base de GEMCIS ou GEMOX (3 à 4 cycles) , 87% des malades ont permis d'avoir une résection curative [77],cependant ,il n'existe pas des essais randomisés permettant de répondre à cette question , restant ainsi ,la chimiothérapie néo adjuvante une option pour des malades bien sélectionnés.

Dans notre série , 6 malades ont reçu une chimiothérapie adjuvante, tandis que, aucun de nos malade n'a reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

D– Thérapies ciblée

Les anomalies moléculaires les plus retrouvés dans les études phase I sont regroupés dans la figure 9[88].

Molecular mutation or aberration	Number of patients tested	Number of patients with a mutation or aberration
KRAS	11	2
NRAS	7	0
BRAF	10	0
CKIT	3	0
EGFR	10	0
PI3K	9	0
GNAQ	1	0
PTEN Loss	3	0
ER IHC	6	0
PR IHC	6	0
HER-2/neu FISH	8	1

Abbreviations: IHC immunohistochemistry; FISH fluorescence in situ hybridization

Figure 9 : Analyses moléculaires des 40 patients traités lors des essais de phase I [88] .

Les essais rapportés évaluant des agents ciblés, seuls ou en association entre eux ou à une chimiothérapie cytotoxique, ont essentiellement concerné des anti-angiogéniques[78,79 ,80,81,82,83],des inhibiteurs de la voie EGFR et de la voie PIK3CA/PTEN/AKT/mTOR [84,85,86,87].

Autres thérapies ciblées ont concerné autres voies de signalisation,telle que :

**La voie MEK–ERK kinase : Selumetinib , Binimetinib [89 ,90,91]

**La voie Notch :[92]

***Ribonucléotide réductase :enzyme impliquant dans la synthèse de l'ADN [93].

**La Voie des récepteurs ostrogéniques [94]

Ces études phases I ou II , qui ont inclus , plus du cancer de la vésicule biliaire, les autres types des cancers des voies biliaires , ont montré une amélioration du taux de Réponse et de la survie , mais sans implication thérapeutique jusqu'au ce jour.(Figures 10,11)

Author (year)	Agent	Phase	Line	Number	ORR (%)	PFS	OS
Agents targeting the EGFR pathway							
Phillip (2006) [42]	Erlotinib	II	1st/2nd	42	8	2.6 months	7.5 months
Lee (2012) [44••]	GemOx/erlotinib vs. GemOx	III	1st	135 vs. 133	30 vs. 16	5.8 vs. 4.2 months	9.5 vs. 15.2 months
Gruenberger (2010) [45]	GemOx/cetuximab	II	1st	30	63	8.8 months	
Malka (2014) [46•]	GemOx/cetuximab vs. GemOx	II	1st	76 vs. 74	24 vs. 23	6.1 vs. 5.5 months	11.0 vs. 12.4 months
Chen (2015) [47•]	GemOx/cetuximab vs. GemOx	II	1st	62 vs. 60	27 vs. 15	6.7 vs. 4.1 months	10.6 vs. 9.8 months
Rubovszky (2013) [48]	Gem/Cape/cetuximab	II	1st	34	18	34.3 weeks	62.8 weeks
Hezel (2014) [49]	GemOx/panitumumab	II	1st	31	45	10.6 months	20.3 months
Leone (2015) [50]	GemOx/panitumumab vs. GemOx	II	1st	45 vs. 44	24.4 vs. 18.2	7.7 vs. 5.5 months	9.5 vs. 9.9 months
Jensen (2012) [51]	GemOx/Cape/panitumumab	II	1st	46	33	8.3 months	10.0 months
Sohal (2013) [52]	Gem/Irinot/panitumumab	II	1st	35	69	9.7 months	12.9 months
Agents targeting the EGFR/HER2 pathway							
Ramanathan (2009) [56]	Lapatinib	II	1st/2nd	17	0	1.8 months	5.2 months
Agents targeting the VEGF pathway							
Zhu (2010) [59]	GemOx/bevacizumab	II	1st/2nd	35	40	7.0 months	12.7 months
Iyer (2015) [60]	Gem/Cape/bevacizumab	II	1st	50	24	8.1 months	11.3 months
Valle (2014) [63•]	GemCis/cediranib vs. GemCis/placebo	II	1st	62 vs. 62	43 vs. 19	7.7 vs. 7.4 months	14.1 vs. 11.9 months
Bengala (2010) [66]	Sorafenib	II	Any	46	2	2.3 months	4.4 months
El-Khoueiry (2012) [67]	Sorafenib	II	1st	31	0 (6 % unconfirmed PR)	3 months	9 months
Moehler (2014) [68]	Gem/sorafenib vs. Gem/placebo	II	1st	52 vs. 50	14 vs. 10	3.0 vs. 4.9 months	8.4 vs. 11.2 months
Lee (2013) [70]	GemCis/sorafenib	II	1st	39	12	6.5 months	14.4 months
Kree (2014) [69]	GemCis/sorafenib vs. GemCis/placebo	II	1st	40 vs. 49	52.5 vs. 47	6.3 vs. 6.1 months	11.3 vs. 10.6 months
Yi (2012) [72]	Sunitinib	II	2nd	56	8.9	1.7 months	4.8 months
Agents targeting the EGFR/VEGF pathway							
Table . (Continued)							
Author (year)	Agent	Phase	Line	Number	ORR (%)	PFS	OS
Lubner (2010) [43]	Bevacizumab/erlotinib	II	1st	53	12	4.4 months	9.9 months
Santoro (2015) [73]	Vandetanib vs. Gem/vandetanib	II	1st	59 vs. 58 vs. 56	3.6 vs. 19.3 vs. 13.5	105 vs. 114 vs. 148 days	228 vs. 284 vs. 307 days
Agents targeting the MEK pathway							
Bekari-Saab (2011) [78]	Selumetinib	II	1st/2nd	28	12	3.7 months	9.8 months
Finn (2012) [79]	Binimetinib	I	1st/2nd	28	8	NR	NR
Lowery (2015) [80]	GemCis/binimetinib	I	1st	12	50	6.4 months	9.1 months
Agents targeting the mTOR pathway							
Buzzoni (2014) [84]	Everolimus	II	2nd	39	5.1	3.2 months	7.7 months
Yeung (2014) [85]	Everolimus	II	1st	27	12	6.0 months	9.5 months
GemOx gemcitabine/oxaliplatin, Cape capecitabine, Irinot irinotecan, GemCis gemcitabine/cisplatin, NR not reported							

Figure 10 : essais Cliniques testant des thérapies ciblées dans les cancers des voies biliaires y compris le cancer de la vésicule biliaire [2]

Ongoing clinical trials incorporating targeted agents				
Drug	Class	Phase	Arms	NCT number
Cetuximab	EGFR antibody	II	Gemcitabine + oxaliplatin with or without cetuximab	NCT01267344
Afatinib	EGFR inhibitor	I	Cisplatin + gemcitabine + afatinib (single arm)	NCT01679405
Cediranib	VEGF inhibitor	II	FOLFOX with cediranib (single arm)	NCT01229111
Regorafenib	Multikinase inhibitor	II	Regorafenib (single arm)	NCT02053376
Regorafenib	Multikinase inhibitor	I/II	Gemcitabine + oxaliplatin + regorafenib (single arm)	NCT02386397
Regorafenib	Multikinase inhibitor	II	Regorafenib (single arm)	NCT02053376
Regorafenib	Multikinase inhibitor	II	Regorafenib (single arm)	NCT02115542
Ponatinib	Multikinase inhibitor	II	Ponatinib (single arm)	NCT02265341
Pazopanib	Multikinase inhibitor	II	Pazopanib (single arm)	NCT01855724
Pazopanib	Multikinase inhibitor	II	Pazopanib + gemcitabine (single arm)	NCT01855724
Trametinib	MEK inhibitor	II	Trametinib vs. 5-FU	NCT02042443
Trametinib	MEK inhibitor	II	Trametinib (single arm)	NCT01943864
Selumetinib	MEK inhibitor	II	Cisplatin + gemcitabine with or without selumetinib	NCT02151084
Binimetinib	MEK inhibitor	I/II	Cisplatin + gemcitabine + binimetinib (single arm)	NCT01828034
Vismodegib	Hh pathway inhibitor	I	Vismodegib (single arm)	NCT00968981
RO4929097	Notch inhibitor	I	RO4929097 (single arm)	NCT01096355
BGJ 398	FGFR inhibitor	II	BGJ 398 (single arm)	NCT02150967
Ponatinib	FGFR inhibitor	II	Ponatinib (single arm)	NCT02265341
AG-881	IDH inhibitor	I	AG 881 (single arm)	NCT02481154
AG-120	IDH inhibitor	I	AG-120 (single arm)	NCT02073994

Figure 11 : Essais Cliniques des thérapies ciblées dans les cancers des voies biliaires

[95]

i. Immunothérapie :

Le développement des techniques immunologiques ont permis de découvrir que le système immunitaire reconnaît les antigènes tumorale. Le concept de l'immunothérapie active était étudié in vitro, puis dans des essais cliniques phase I, montrant un bénéfice en survie. [96 ,97,98] .

Cependant ,d'autres essais comparatifs randomisés sont nécessaires pour étudier les effets de l'immunothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire.

Dans notre série , aucune thérapie ciblée n'était prescrite chez nos malades.

ii. Toxicité :

Toxicité de la chimiothérapie :[70]

Toxicité hématologique : c'est la toxicité la plus fréquente dans les essais cliniques, surtout avec le protocole Gemcis ,dominés par la neutropénie, suivi par la thrombopénie et l' anémie .

Toxicité digestive : des nausées et vomissement surviennent chez presque tous les malades qui ont reçu le cisplatine, un traitement préventif, voire curatif, par des antiémétiques puissants est conseillé pour s'assurer de la compliance du patient.

Toxicité hépatique : notamment une élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

Retentissement sur l'état général : l'asthénie et l'amaigrissement avec une anorexie peut altérer l'état du patient nécessitant une réévaluation clinique systématique avant chaque cure.

Toxicité muqueuse : Il s'agit le plus souvent d'un syndrome main pied ,d'une mucites, atteignant la muqueuse buccale, est responsable d'une anorexie parfois très invalidante. Les autres muqueuses peuvent être également atteintes.cette toxicité se voit surtout avec le 5FU et ses prodrogues.

Autres : moins fréquentes telle que les infections, les évènements thromboemboliques, toxicité cardiaque surtout lié à la 5FU et ses pro drogues.

Grade 3 or 4 Toxic Effects during Treatment, According to Treatment Group.			
Variable	Gemcitabine (N=199)	Cisplatine plus Gemcitabine (N=198) <i>number (percent)</i>	P Value
Hematologic toxic effects			
Decreased white-cell count	19 (9.5)	31 (15.7)	0.07
Decreased platelet count	13 (6.5)	17 (8.6)	0.44
Decreased hemoglobin level	6 (3.0)	15 (7.6)	0.04
Decreased neutrophil count	33 (16.6)	50 (25.3)	0.03
Any hematologic toxic effect	47 (23.6)	64 (32.3)	0.05
Liver function			
Increased alanine aminotransferase level	34 (17.1)	19 (9.6)	0.03
Other abnormal liver function	39 (19.6)	26 (13.1)	0.08
Any abnormal liver function	54 (27.1)	33 (16.7)	0.01
Nonhematologic toxic effects			
Alopecia	0	2 (1.0)	0.16
Anorexia	5 (2.5)	6 (3.0)	0.75
Fatigue	33 (16.6)	37 (18.7)	0.58
Nausea	7 (3.5)	8 (4.0)	0.78
Vomiting	11 (5.5)	10 (5.1)	0.65
Impaired renal function	2 (1.0)	3 (1.5)	0.83
Infection			
Without neutropenia	23 (11.6)	12 (6.1)	0.05
With neutropenia	14 (7.0)	20 (10.1)	0.28
Biliary sepsis	8 (4.0)	8 (4.0)	0.99
Any type	38 (19.1)	36 (18.2)	0.82
Deep-vein thrombosis	1 (0.5)	4 (2.0)	0.18
Thromboembolic event	3 (1.5)	7 (3.5)	0.20
Other	62 (31.2)	66 (33.3)	0.64
Any	100 (50.3)	108 (54.5)	0.39
Any grade 3 or 4 toxic effect	137 (68.8)	140 (70.7)	0.69

Figure 12 : Tableaux résumant les toxicités les plus fréquentes en cas d'association de cisplatine gemcitabine , issue de l'étude ABC02 [70]

Dans notre série , Les toxicités de grade 3 ou 4 dose-limitantes étaient observées dans 10% des cas. Elles étaient d'ordre Hématologique à type de neutropénie dans 20% des cas ,anémie dans 10 % des cas et thrombopénie dans 8 % des cas ,digestive type vomissement dans 38% de cas ,et neurologique : neuropathie périphérique dans 15% des cas.

E-Soins palliatifs :

Ils ont pour but de soulager les symptômes améliorant ainsi la qualité de vie.

✓ L'ictère :

Sa prise en charge repose sur le drainage biliaire puis la chimiothérapie après normalisation du bilan hépatique. Le drainage biliaire soit percutané ou bien endoscopique . Une seule étude prospective randomisée a comparé les deux voies d'abord [98]. Elle a démontré que la voie endoscopique était significativement supérieure à la voie percutanée pour le drainage (81% versus 61%) et la survie à 30 jours (85% versus 67%). Dès lors, la pose de prothèse par voie endoscopique a été considérée comme la méthode de référence.

Dans notre série ,24% des cas ont bénéficié d'un drainage biliaire avec mise en place d'une CPRE .

✓ La douleur et la dénutrition

Au fur et à mesure que le cancer évolue, la douleur peut s'accroître. Elle peut alors être traitée par radiothérapie externe. De même qu'une anorexie peut survenir entraînant une dénutrition, d'où le recours à des régimes hyperprotidiques.

Dans notre série , tous les malades ont reçu un traitement antalgique, dont plus que la moitié (53%) ont reçu des morphiniques

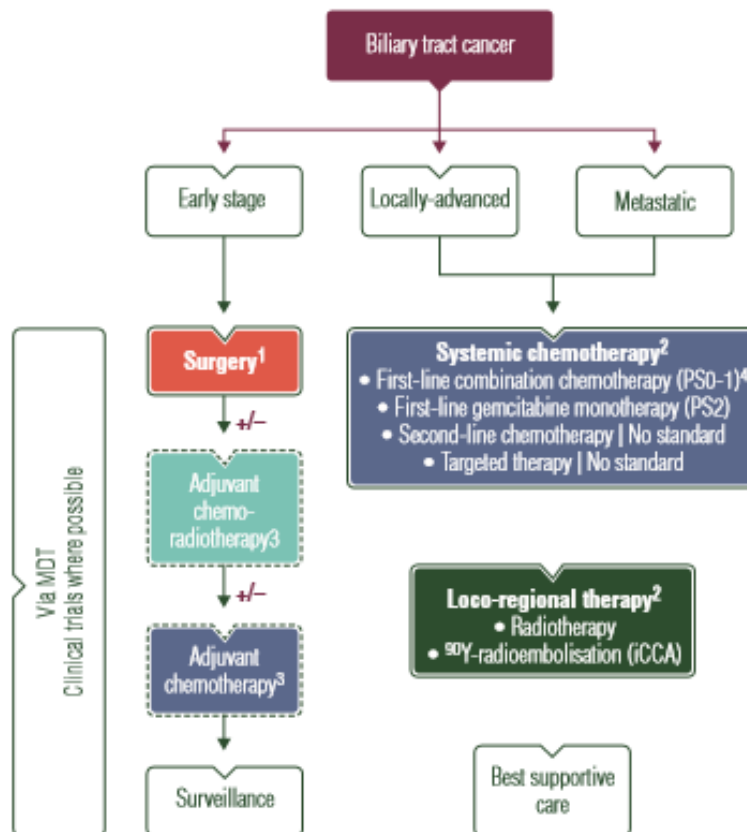
❖ **Recommandations :**

- ✓ En cas de maladie résécable et malade opérable , la chirurgie est le traitement de référence. Figure 13

Carcinomes de la vésicule biliaire	
Tis, T1a	• Cholécystectomie suffisante (si vésicule biliaire retirée intacte) • Curage ganglionnaire : non recommandé
≥ T1b	• Cholécystectomie, plus : • Tumeurs T1b, tumeurs T2 limitées de la vésicule biliaire envahissant uniquement le lit vésiculaire et < 20 mm : résection du lit vésiculaire (segments IVb-V) • Tumeurs ≥ T2 ou N+ : résection de la voie biliaire principale
	et des segments hépatiques envahis • ± résection/reconstruction vasculaire • Curage ganglionnaire : • pédiculaire systématique (N.B. : la présence de ganglions pédiculaires positifs n'est pas une contre-indication à la résection) • para-aortique : non recommandé (N.B. : en cas de ganglions para-aortiques positifs, résection étendue non recommandée)

Figure 13 :Recommandations pour le traitement chirurgical,[45]

- ✓ Un traitement adjuvant sera discuté en fonction des facteurs pronostiques .
- ✓ En cas de maladie non résécable ou malade non opérable :
 - Chimiothérapie
 - Soins de support
 - Inclus dans des essais cliniques



¹ Special considerations:

- Need for pre-operative biliary drainage
- Avoid percutaneous biopsy in resectable disease
- Assess Future Liver Remnant
- Assess need for Portal Vein Embolisation
- Neoadjuvant approach (selected cases)
- Completion surgery for incidental gallbladder cancer of T-stage T1b and above

² Option of salvage surgery should be considered in responding patients with initially inoperable disease

³ Level of recommendation IV,C

⁴ Cisplatin and gemcitabine [category IA], other gemcitabine-based combination [category IIB]

Figure 14 : Recommandations de l'ESMO pour le cancer des voies biliaire 2016 [9]

6-Surveillance

Le suivi post opératoire du cancer de la vésicule biliaire a pour buts principaux de détecter les événements carcinologiques (récidive locale et à distance) et de suivre l'évolution de la maladie.

Cependant, L'intérêt de la répétition des dosages sériques d'un ou plusieurs marqueurs tumoraux pour le suivi au cours du traitement ou la surveillance post-thérapeutique n'est pas démontré.[45]

Pour qui concerne le rythme de la surveillance, les guidelines se base toutes sur l'examen clinique, l'imagerie et les marqueurs tumoraux.

- La NCCN : propose une surveillance clinique toute les 6 mois associé à un scanner thoraco-abdominopelvien et dosage des marqueurs, pendant 2 ans, puis annuelle.
- L'ESMO, recommande une surveillance rapprochée, qui peut être étendue jusqu'à chaque 6 mois si bonne évolution, puis annuelle après 5ans de suivi.

Dans notre série, les modalités de la surveillance étaient regroupées dans un examen clinique + TDM TAP+ dosage des marqueurs tumorales chaque 3mois.

7– Pronostic

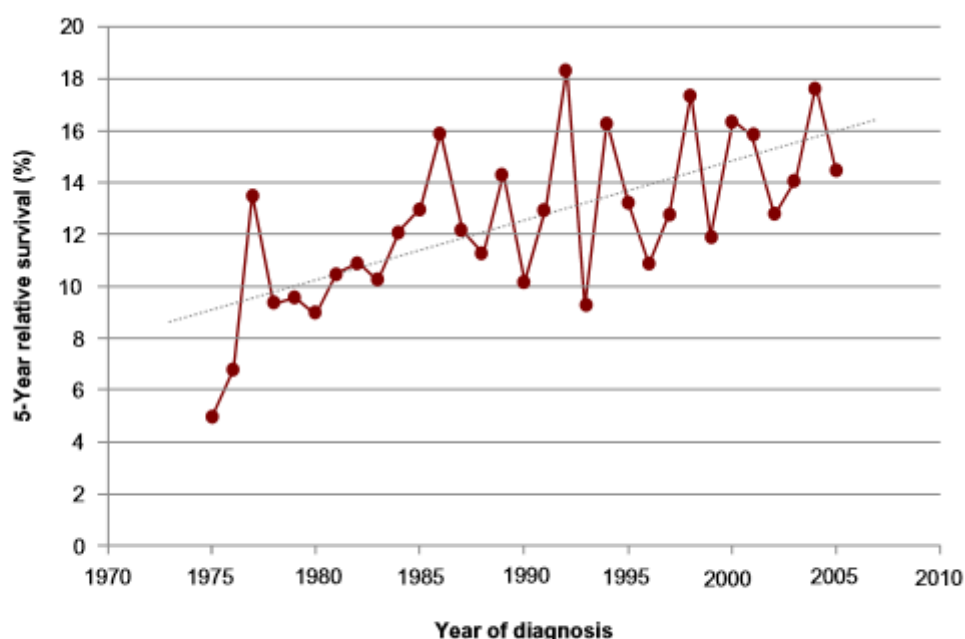
Le pronostic des cancers des voies biliaires opérés s'est considérablement amélioré au cours des 20 dernières années. En témoigne la survie à 5ans qui est passé de 5 à 27% .

Cette amélioration est contemporaine d'un moindre recours aux interventions exploratrices ou palliatives, et d'une utilisation plus systématique des exérèses hépatiques associées aux exérèses biliaires. [99]

Les facteurs pronostiques qui peuvent aider à prédire la survie après la résection comprennent la taille tumorale de la lésion initiale; l'envahissement ganglionnaire; la présence des emboles néoplasique, et la présence d'ictère au moment du diagnostic.[9]

En USA ,Le pronostic du cancer de la vésicule biliaire a été témoin d'une amélioration des taux de survie globaux à 5 ans. Le Comité conjoint américain sur le cancer "cancer Staging Manual" a évalué 10 000 patients diagnostiqués avec le cancer de la vésicule biliaire entre 1989 à 1996. Les taux de survie de 5 ans commencent à 80% pour le stade 0, puis décroisse progressivement à 50% pour le stade I, 28% pour le stade II, 8% pour le stade IIIA, 7% pour le stade IIIB, 4% pour le stade IV, et enfin, 2% pour le stade IV b.[100]

Les taux de survie améliorés de 5 ans aux États-Unis sont illustrés à la figure 15. [101]



The 5-year relative survival (all ages, all races, both sexes, 1975–2005) for gallbladder cancer in the USA.
 Notes: The added trend line highlights the improving survival rates for individuals diagnosed with gallbladder cancer. ($y = 0.2295x - 444.2$; $R^2 = 0.43366$).

Figure 15 : Les taux de survie des cancers de la vésicule biliaire aux États-Unis.

Dans notre série, En analyse univariée, les facteurs pronostiques défavorables étaient : l'OMS $>$ à 2 au moment du diagnostic, la présence d'ictère, le stade IV, l'envahissement ganglionnaire et l'envahissement péri nerveuse.

En analyse multivariée, les facteurs suivant étaient significatifs : l'OMS $>$ à 2, stade IV et l'envahissement ganglionnaire.

La médiane de survie globale dans notre série (pour les malades métastatiques) et la survie sans progression étaient de 12 mois et 7 mois respectivement.

8-Prevention

Certains biomarqueurs ont été rapporté dans la littérature, montrant une spécificité et une sensibilité accrue pour prédire la survenue d'une tumeur de la vésicule biliaire après une cystectomie, telle que l'expression de B7-H3 et B7-H4 chez 252 cas, (126 cas de cholécystite chronique et 126 cas de cancer de la vésicule biliaire) par IHC ,publié dans un article en 2015. [103]

Les auteurs ont conclu que l'expression de ces marqueurs peut prédire la survenue du cancer de la vésicule biliaire. [102]

Cependant ,aucun marqueur biologique prédictif de survenue du cancer de la vésicule biliaire n'est validé actuellement en pratique Clinique .

Aucune prévention n'est connue pour les cancers de la voie biliaire principale. La cholécystectomie pour lithiase est par contre un geste simple qui prévient de façon efficace et définitive la survenue d'un cancer de la vésicule.

Certaines propositions peuvent être citer, dans ce document, pour améliorer le pronostic du cancer de la vésicule biliaire :

- Diagnostic précoce au stade utile
- Examen anatomopathologique systématique des pièces de cholécystectomie.
- Traiter les lésions précancéreuses
- Développer la cholécystectomie radicale
- Associer les traitements adjuvants si indication présentes
- Diminuer les laparotomies inutiles par la coelioscopie exploratrice
- Développer le drainage biliaire endoscopique et par voie percutanée
- Faciliter la résection hépatique par la technique d'embolisation portale
- Discuter toute dossier médical en RCP .

CONCLUSION

Le cancer de la VB constitue est une pathologie agressive ; le retard diagnostic explique la fréquence des formes métastatiques et le pronostic sombre.

Au stade avancé, la chimiothérapie est la seule option thérapeutique permettant d'améliorer la qualité de vie et la survie. Néanmoins, les taux de survie observés restent très médiocres dans les CBV métastatiques ce qui nous pose un problème délicat de prise en charge.

Actuellement, nous espérons d'améliorer la qualité de vie et la survie ,on passant tous les dossiers en RCP réunissant des viscéralistes, des oncologues, des radiothérapeutes, et des anatomopathologiques pour assurer au mieux une bonne prise en charge de nos patients et dans les meilleurs délais possibles.

RESUME

INTRODUCTION :

Le cancer primitif de la vésicule biliaire est un cancer relativement rare. Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue de cette tumeur maligne.

L'objectif de ce travail est d'analyser les différents aspects épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, et thérapeutiques du cancer de la vésicule biliaire.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective et descriptive des patients, suivis pour un cancer de la vésicule biliaire, colligés entre Octobre 2010 et Novembre 2017 au service d'oncologie médicale CHU Hassan II de Fès. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel statistique SPSS.

RESULTATS :

Nous avons colligé 100 cas des patients suivis pour un cancer de la vésicule biliaire.

L'âge moyen était de 63,7 ans [38-88], avec prédominance du sexe féminin (sexe ratio = 0,13). Les facteurs de risque sont prédominés les antécédents des lithiases vésiculaire dans 25% des cas.

Le délais médian de consultation était en moyenne de 12 mois [5mois, 24mois].

Les signes cliniques révélateurs étaient représentés essentiellement par des coliques hépatiques dans 84% des cas, et l'ictère dans 28% des cas. La découverte en per opératoire d'une tumeur de la vésicule biliaire était retrouvée dans 39,3 % des cas. Le type histologique adénocarcinome était le plus prédominant dans 79% des cas.

L'OMS à l'admission était < 2 dans 58% des cas. Les stades I et II ont représenté 8% des cas, tandis que le stade III et IV ont représenté respectivement 14% et 78%. Les métastases hépatiques étaient le site le plus touché (59%). Le drainage biliaire était effectué chez 24% des cas. Pour la chimiothérapie palliative, l'association

du protocole Cisplatine + Gemcitabine était administrée dans 35 % des cas , avec un nombre de cure en moyenne de 4 cures .

Parmi les malades qui ont reçu une chimiothérapie palliative ,65% ont gardé une stabilité après 3 cycles et 30% ont progressé au cours de la même période du traitement.

Après une médiane de suivi de 48 mois, la médiane de la survie globale tout stade confondus est de 20 mois.

Pour les stades avancés, les médianes de survie globale et survie sans progression sont de 12 mois et 7 mois respectivement.

CONCLUSION :

Le cancer de la vésicule biliaire est une maladie agressive, son pronostic dépend de plusieurs facteurs. La chirurgie trouve sa place dans les stades localisés, tandis que la chimiothérapie cytotoxique, représente l'arsenal thérapeutique en situation métastatique. La prise en charge est de ce fait multidisciplinaire.

ANNEXES

Annexe A : Classification TNM du cancer de la vésicule biliaire (AJCC, 7th Edition 2010)

Extension		M0		M1
		N0	N1	
Tis	In situ	0	-	-
T1	Paroi biliaire (jusqu'au muscle ou au tissu fibreux)	IA	IIB	IV
T2	Au-delà de la paroi biliaire	IB		
T3	Organes adjacents*	IIA		
T4	Tronc cœliaque Artère mésentérique supérieure	III		

* Vésicule biliaire, pancréas, duodénum ou autres organes adjacents.

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).

Annexes B : Les critères de réponse RECIST V1.1

1 – Lésion cible mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions cibles - Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement



2 – Lésion cible non mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> - Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> - Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	- Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> - Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...))

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

BIBLIOGRAPHIE

- [1] :Lazcano-Ponce, E. C., J. F. Miquel, N. Muñoz, R. Herrero, C. Ferrecio, I. I. Wistuba, et al. 2001. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. CA Cancer J. Clin. 51:349-364..
- [2]: Bertran E, Heise K, Andia ME, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. Int J Cancer 2010; 127: 2446-2454.
- [3] :Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012;6(2):172-187.
- [4] :StavrosGourgiotis, Hemant M. Kocher et al.Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery (2008) 196, 252-264
- [5]:GLOBOCAN 2012 :Estimated Cancer Incidence,Mortality and Prevalence Worldwide in 2012,International Agency for Research on Cancer,WHO,online analysis, disponible sur le site :http://globocan.iarc.fr/Pages/bar_sex_site_prev_sel.aspx
- [6] : Registre des cancer du Rabat, édition 2009, disponible sur le site : http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf
- [7] : Registre des cancers de la région de grand Casablanca, disponible sur le http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf site :http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC__28_mai_2012.pdf).
- [8] :Répartition des nouveaux cas dans le service d'oncologie médicale ,CHU Hassan II de FES,2009]
- [9]: J.W.Valle¹,I.Borbath²,S.A.Khan³,F.Huguet⁴,T.Gruenberger⁵ &D.Arnold⁶ On behalf of the ESMOGuidelinesCommittee, Biliarycancer:ESMOClinicalPracticeGuidelinesfor diagnosis,treatmentandfollow-up. Annals ofOncology 27(Supplement5): v28-v37,2016]

- [10]:Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(6):981–996],
- [11]:Charatcharoenwitthaya P., Lindor K.D. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. Cur Gastroenterol Rep (2006); 8(1):75 – 82
- [12]:Broome U., Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer.Semin Liver Dis (2006); 26:31 – 41
- [13] : David malka, Clarisse Dromain, Bruno landi, Frédéricuc prat, Thierry De Baere, Jean Robert Delpero laurence Chiche, cancers of bilary system. Gastroenterologie clin biol 2006 ;30,
- [14]:WATANAPA P., WATANAPA WB., Liver fluke–associaled cholangiocarcinoma. Br J Surg 2002 ; 89 : 962–70].
- [15] : C de Martel,^{1,2} M Plummer,¹ J Parsonnet,² L-J van Doorn,³ and S Franceschi^{1,*} Helicobacter species in cancers of the gallbladder and extrahepatic biliary tract, British Journal of Cancer, 2009 Jan 13; 100(1): 194–199]
- [16]:Hepatobiliary cancers,NCCN Guidelines,Practice Guidelines in oncology,version 4.2017–Octobre24,2017 ,disponible sur https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
- [17]: SIMEONE DM., Gallbadder and biliary tree : Anatomy and structural anomalies. In Yamada T., ed. Texbook of gastroenterology. Philadelphia : Lippincott Willimas and Wilkins, 1999 : 2244–57].
- [18]: Gallbladder cancer: incidence and survival in a high–risk area of Chile. Bertran E, Heise K, Andia ME, Ferreccio C ,Int J Cancer. 2010 Nov 15; 127(10):2446–54.
- [19]: Predictive factors for incidental gallbladder dysplasia and carcinoma. Solaini L, Sharma A, Watt J, Iosifidou S, Chin Aleong JA, Kocher HM J Surg Res. 2014 Jun 1; 189(1):17–21.°

- [20] :Li X, Liu Y, Wang Y, Ruan C, Wang H, Liang X, Sun Y, Hu Z. The influence of marital status on survival of gallbladder cancer patients: a population-based study. *Scientific Reports*. 2017; 7: 5322
- [21] :K Hemminki,X Li ;Familial liver and gall bladder cancer : a nationwide epidemiological study from Sweden ;*Hepatobiliary ,GUT* 2003 ;52 :592–596]
- [22]:Strom BL1, Maislin G, West SL, Atkinson B, Herlyn M, Saul S, Rodriguez–Martinez HA, Rios–Dalenz J, Iliopoulos D, Soloway RD. Serum CEA and CA 19–9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer*. 1990 May 15;45(5):821–4.
- [23] :Les tumeurs des voies biliaires extra hépatiques, Expérience de clinique chirurgicale C (1996 2006), université med V, faculté de medecine et de pharmacie rabat ; these N :32 année 2007
- [24] : Isambert M., Leux C., Métairie S., Paineau J. Cancers de la vésicule biliaire de découverte fortuite: quand, pourquoi, comment réopérer. *J chirvisc* (2011); 148: 89 – 97
- [25] :Kumaran V, Gulati S, Paul B, Pande K, Sahni P, Chattopadhyay K *Eur Radiol*. 2002 Aug; 12(8):1993–9.
- [26] :Zouaoui W., Mormeche Y. et al. Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos de 40 cas.*Feuillets de Radiologie, Elsevier Masson SAS Vol 49, N° 1 – février 2009 .p :15 – 23.*
- [27] :Sanjeev Misra; Arun Chaturvedi et al. Carcinoma of the gallbladder. *The Lancet Oncology*, Volume 4, Issue 3, Pages 167 – 176, March 2003.
- [29] :Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR;18F–fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg*. 2008 Jan; 206(1):57–65]

- [30] :Dutta U;Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome?J Gastroenterol Hepatol. 2012 Apr; 27(4):642–53
- [31] : R. Kianmanesh, S. Scaringi, B. Castel, Y. Flamant, S. Msika.Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. Journal of Chir 2007,144, N°4. Elsevier Masson.
- [32]: S. Cleary, L. Dawson, J. Knox, S. GallingerCancer of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. CurrentProblems in Surgery, Volume 44, Issue7,Pages396–482
- [33] :Roa I, de A, X, Araya JC, Roa J.Preneoplasticlesions in gallbladder cancer. J SurgOncol 2006;93:615–623].
- [34]: R. Kianmanesh, S. Scaringi, B. Castel, Y. Flamant, S. Msika.Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. Journal of Chir 2007,144, N°4. Elsevier Masson.
- [35]:Levin B.Gallbladdercarcinoma. Ann Oncol 1 ;10:12 –13023].
- [36]:REID K.M., RAMOS–DE LA MEDINA A., DONOHUE J.H. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. GastrointestSurg 2007;11(5):671 – 81.
- [37]:ALBORES SAAVEDRA J., ALCANTRA VAZGUEZ A., CRUZ ORTIZ H. & HERRA GEOPFERT R. « The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ», Cancer 1980;45:919 – 927]
- [38] : Saut S.H., Sternberg S. « Gallbladder and extra hepatic biliary », Diagnostic surgical pathology, second edition Raven Press, Ltd. New Yor k, 1994, 1591 – 1600].
- [39]:Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Manual 2010 Springer

- [40] : R. Kianmanesh, S. Scaringi, B. Castel, Y. Flamant, S. Msika. Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. *Journal of Chir* 2007,144, N°4. Elsevier Masson
- [41]: Roa JC, Anabalon L, Tapia O, Melo A, de A, X, Roa I. Frequency of K-ras mutation in biliary and pancreatic tumors. *Rev Med Chil* 2005;133:1434-1440.
- [42] : Eduardo C. et al. Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2001;51:349-364
- [43]: Yong-Tae Kim et al. Genetic alterations in gallbladder adenoma, dysplasia and carcinoma. *Cancer Letters* 169 (2001) 59-68
- [44] : Hanada K, Itoh M, Fujii K, et al. K-ras and p53 mutations in Stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Cancer* 1996;77:452-458
- [45]: Thesaurus National de cancérologie française ,Chapitre 8 : cancer des voies biliaires ,téléchargé sur le site www.FFCD.org
- [46] : Yamaguchi, K, Tsuneyoshi, M 1992 Subclinical gallbladder carcinoma *Am J Surg* 163:382-6
- [47]: Shirai, Y, Yoshida, K, Tsukada, K, Muto, T 1992 Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy *Ann Surg* 215:326-31
- [48]: Toyonaga, T, Chujiwa, K, Nakano, K, Noshiro, H, Yamaguchi, K, Sada, M, et al. 2003 Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma *World J Surg* 27:266-71.
- [49] Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* ,2000;87:418-22

- [50] MISRA S., CHATURVEDI A., MISRA N.C., SHARMA I.D. Carcinoma of the gallbladder. The lancet oncology, Vol 4, Marsh 2003: 167 – 76
- [51]Todoroki T., Iwaski Y., Orii K., Et AL R esection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma .World journal Surgery 1991;15:357 – 66.
- [52] : GOLD D.G., MILLER R.C., HADDOCK M.G., GUNDERSON L.L., QUEVEDO F., DONOHUE J.H., BHATIA S. Nagorney DM. Adjuvant Therapy for Gallbladder Carcinoma: The Mayo Clinic Experience. Int J RadiatOncolBiol Phys, 2009 Mar 16
- [53]. CHO S.Y., KIM S.H., PARK S.J., HAN S.S., KIM Y.K., LEE K.W., LEE W.J., WOO S.M., KIM T.H. Adjuvant chemo radiation therapy in gallbladder cancer. JSurg Oncol.2010Jul1; 102 (1): 87 93].
- [54]:Hyder O, Dodson RM, Sachs T, Weiss M, Mayo SC, Choti MA, et al. Impact of adjuvant external beam radiotherapy on survival in surgically resected gallbladder adenocarcinoma: A propensity score–matched Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. Surgery. 2013. pili: S0039–6060(13)00288–2.]
- [55] : Shoup M., Fong Y. Surgical indications and extent of resection in gallbladder cancer.SurgOncolClin N Am 11: 985 – 94, 2002].
- [56]: *Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linné T, Svensson C*;Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer.*Ann Oncol. 1996 Aug; 7(6):593–600*
- [57]:Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials.Eckel F, Schmid RM ;Br J Cancer. 2007 Mar 26; 96(6):896–902.]
- [58]:Chen JS, Jan YY, Lin YC. Weekly 24 h infusion of high–dose 5–fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas. Anticancer Drugs. 1998;9:393–7.

- [59]: Choi CW, Choi IK, Seo JH. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:425-8. [PubMed]
- [60] Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, Lorenz M, Manns M. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:783-9.
- [61] Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yanez M, Camargo C, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol*. 2001;12:1403-6.
- [62] Park JS, Oh SY, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, Jin-Kim H, et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: A phase II study. *Japan J Clin Oncol*. 2005;35:68-73
- [63] Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer*. 2004;91:1769-74.
- [64]: André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: A GERCOR study. *Ann Oncol*. 2004;15:1339-43.
- [65]: Kim ST, Park JO, Lee J, Lee KT, Lee JK, Choi SH, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer*. 2006;106:1339-46.
- [66] :Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, Pond GR, Knox JJ. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer*. 2007;110:1307-12.
- [67]: Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, Hofheinz RD, Hass HG, Horger MS, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: A prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. 2008;98:309-15.

- [68] : Taïeb J, Mitry E, Boige V, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol.* 2002;13:1192-6.
- [69]: Kim YJ, Im SA, Kim HG, Oh SY, Lee KW, Choi IS, et al. A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:99-103.
- [70] : Valle J.W., Wasan H.S., Palmer D.D., Cunningham D., Anthony D.A., Maraveyas A. et al. Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): result of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC – 02 trial). *J ClinOncol* 2009; 7:593 – 60]
- [71] : Dwary A.D., Sharma A., Mohanti B.K., Pal S., Garg P., Raina V. et al. A randomized controlled trial (RCT) comparing best supportive care (BSC) , 5 – FU plus folinic acid (FUFA) and, gemcitabine plus oxaliplatin (Gem – Ox) in management of unresectable gallbladder cancer (GBC). *JCO* 2009;27:452.
- [72] : Morizane C and al .Randomized phade II study og gemcitabine plus S-1 in advanced biliary tract cancer.Ajapan clinical oncology Group trial(JCOG0805),cancer science,24Jul2013
- [73] Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials.Eckel F, Schmid RM ;*Br J Cancer.* 2007 Mar 26; 96(6):896-902.
- [74]:S.Takashi and al , Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as seconde line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 May;71(5):1141-6. doi: 10.1007/s00280-013-2106-0. Epub 2013 Mar 24

- [75] :Julien Edelin and al .LBA29 – Adjuvant GEMOX for biliary tract cancer: updated relapse-free survival and first overall survival results of the randomized PRODIGE 12-ACCORD 18. *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v605–v649. 10.1093/annonc/mdx440
- [76] : Etude BILCAP,D'après Primrose et al. Abs 4006. Oral Session ,ASCO® 2017 ,disponible sur le site <https://lecancer.fr/congres/congres-americaain-cancerologie-2017-pharma/congres-americaain-cancerologie-2017-pharma-4juin/capecitabine-adjuvant-cancer-voies-biliaires-nouveau-standard/>
- [77];[Bhawna Sirohi*,1, Abhishek Mitra2, Palepu Jagannath3, Ashish Singh1, Mukta Ramadvar4, Suyash Kulkarni5, Mahesh Goel2 & Shailesh V Shrikhande Neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gallbladder cancer ; ReseaRch aRticle ;2015
- [78]:Zhu AX et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18fluorodeoxyglucosePETwithclinicaloutcome:aphase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):48–54.
- [79]: Iyer RV, et al. Gemcitabine (G), capecitabine (C) and bevacizumab (BV) in patients with advanced biliary cancers (ABC): final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*, 2015.
- [80]:(15_suppl: abstr #4078). Valle J, et al. ABC-03: a randomized phase II trial of cediranib (AZD2171) or placebo in combination with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (ABC). *J Clin Oncol*, 2014. 32(15_suppl: abstr #4002).
- [81]:Bengala C et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer.* 2010;102(1):68–72

- [82] :YiJHetal.Aphasellstudyofsunitinibasasecond–line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study. Eur J Cancer. 2012;48(2):196–201
- [83]:Santoro A et al. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. Ann Oncol. 2015;26D3]:542–7
- [84]:Deshpande V et al. Mutational profiling reveals PIK3CA mutations in gallbladder carcinoma. BMC Cancer. 2011;11:60.
- [85]:Lunardi A et al. Role of aberrant PI3K pathway activation in gallbladder tumorigenesis. Oncotarget. 2014;5(4):894–900..
- [86]:Buzzoni R et al. Activity and safety of RAD001 (everolimus) in patients affected by biliary tract cancer progressing after prior chemotherapy: a phase II ITMO study. Ann Oncol. 2014;25(8):1597–603.
- [87] :Yeung YH, et al. Phase II study of everolimus monotherapy as first–line treatment in advanced biliary tract cancer: RADichol. J Clin Oncol, 2014. 32(15_suppl: abstr #4101).
- [88]:Ishwaria M. and al ;Targeted Therapy of Advanced Gallbladder Cancer and Cholangiocarcinoma with Aggressive Biology: Eliciting Early Response Signals from Phase 1 trials , Oncotarget, January, Vol.4, No 1, January 27, 2013
- [89]:Bekaii–SaabTetal.Multi–institutionalphasellstudyof selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. J Clin Oncol. 2011;29(17):2357–63. 79.
- [90]:Finn RS, et al. A phase I study of MEK inhibitor MEK162 (ARRY–438162) in patients with biliary tract cancer. J Clin Oncol, 2012. 30(4_suppl: abstr #220).

- [91]:Lowery MA, et al. A phase I trial of binimetinib in combination with gemcitabine(G) and cisplatin(C)patients (pts)with untreated advanced biliary cancer(ABC).JClin Oncol, 2015. 33(15_suppl: abstr #e15125).
- [92]:Yoon HA et al. Clinicopathological significance of altered Notch signaling in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. World J Gastroenterol. 2011;17(35):4023-30.
- [93]:Ocean AJ et al. Phase II trial of the ribonucleotide reductase inhibitor 3-aminopyridine-2carboxaldehydethiosemicarbazone plus gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(2):379-88.
- [94]: Zhang LQ et al. Potential therapeutic targets for the primary gallbladder carcinoma: estrogen receptors. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(4):2185-90.
- [95]:Amartej Merla and al ;Targeted Therapy in Biliary Tract Cancers ; Upper Gastrointestinal Cancers; : 13 August 2015
- [96] :Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. Annu Rev Immunol. 2007;25:267-96.
- [97]: Yamamoto K et al. MUC1 peptide vaccination in patients with advanced pancreas or biliary tract cancer. Anticancer Res. 2005;25(5):3575-9.
- [98]:Lepisto AJ et al. A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors. Cancer Ther. 2008;6(B):955-64. 97. Shimizu K et al. Clinical utilization of postoperative dendritic cell vaccine plus activated T-cell transfer in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19(2):171-8.]

- [98]:Isambert M., Chiche L. Segmental hepatic resection (segments IVb – V) with lymph node dissection for gallbladder cancer. J Visc Surg. (2010);147(1):31 – 35
- [99] : J,–M.REGIMBEAU ; F.–R.PRUVOT ; O,FARGES ; chirurgie des cholangiocarcinomes intrahépatiques, hilaires et vésiculaires. AFC 1988/ 2009].
- [100]:Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Manual 2010 Springer]
- [101]:Rajveer Hundal ,Gallbladder cancer: epidemiology and outcome , Clinical Epidemiology ; Clinical Epidemiology 2014:6 99–109]
- [102]:Jianning Sun and al , ATP5b and β 2-microglobulin are predictive markers for the prognosis of patients with gallbladder cancer, Journal of Molecular Histology, February 2015, Volume 46, Issue 1, pp 57–65
- [103]: Liu CI and al ,The expression of B7–H3 and B7–H4 in human gallbladder carcinoma and their clinical implications. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Nov;20(21):4466–4473.